

И.А.Муравьев

---

# Технология лекарств

Том II

ИЗДАНИЕ ТРЕТЬЕ, ПЕРЕРАБОТАННОЕ  
И ДОПОЛНЕННОЕ

*Допущено Главным управлением учебных  
заведений Министерства здравоохранения  
СССР в качестве учебника для студентов  
фармацевтических факультетов и инсти-  
тутов*



Москва, «Медицина», 1980

МУРАВЬЕВ И. А. Технология лекарств. Изд. 3-е, перераб. и доп. Т. II, М., «Медицина», 1980, 704 с., ил.

*Третье издание (2-е изд. вышло в 1971 г.) учебника написано с учетом успехов, достигнутых в области теории и практики технологии лекарственных форм за последние годы (разработка вопросов биофармации, совершенствование способов производства лекарств, повышение их качества, введение новых видов лекарственных форм, совершенствование автоматизации производства), а также изменений в номенклатуре препаратов и готовых лекарственных форм, выпускаемых промышленностью.*

*Учебник написан в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, и предназначен для студентов фармацевтических факультетов и институтов.*

*Учебник состоит из двух томов, 248 рис., 31 табл.*

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Раздел II. Жидкие лекарственные формы</b>	395
Глава 32. Растворы истинные	397
Глава 33. Растворы высокомолекулярных соединений	420
Глава 34. Коллоидные растворы	424
Глава 35. Капли	428
Глава 36. Эмульсии. Эмульсии для внутреннего применения	433
Глава 37. Суспензии	448
Глава 38. Настои и отвары	456
Глава 39. Линименты	469
Глава 40. Фасовка жидких лекарств	479
 <b>Раздел III. Мягкие лекарственные формы</b>	 484
Глава 41. Мази	484
Глава 42. Пластыри. Кожные клеи. Горчичники. Бактерицидная бумага	529
Глава 43. Суппозитории	538
Глава 44. Медицинские карандаши	566
Глава 45. Пилули	568
Глава 46. Капсулы и капсулированные лекарства	580
 <b>Раздел IV. Газообразные лекарственные формы</b>	 597
Глава 47. Медицинские аэрозоли	598
 <b>Раздел V. Стерильные и асептически приготовленные лекарства</b>	 606
Глава 48. Способы стерилизации. Асептика	607
Глава 49. Общие вопросы технологии лекарств для инъекций	622
Глава 50. Лекарства для инъекций в аптечном производстве	634
Глава 51. Лекарства для инъекций в заводском производстве	642
Глава 52. Лекарства для глаз	689
Глава 53. Лекарства с антибиотиками	699
 <b>Приложения</b>	 702

## ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Жидкие лекарственные формы представляют собой свободные всесторонне-дисперсные системы, в которых лекарственные вещества распределены в жидкой дисперсионной среде. Лекарственными веществами здесь могут быть вещества всех трех агрегатных состояний: твердые, жидкие и газообразные.

В зависимости от степени измельчения дисперсной фазы (лекарственных веществ) и характера связи ее с дисперсионной средой жидкие лекарственные формы могут представлять собой: 1) истинные растворы; 2) растворы высокомолекулярных соединений; 3) коллоидные растворы; 4) суспензии; 5) эмульсии; 6) сочетания этих основных типов дисперсных систем (комбинированные системы). На разнообразие жидких лекарственных форм оказывают существенное влияние также вид и характер применяемой жидкой среды.

Истинные растворы охватывают две категории дисперсных систем: молекулярно-дисперсные и ионно-дисперсные системы. В первых размер частиц меньше 1 нм.

Сюда относятся растворы неэлектролитов (например, сахар, спирт). Растворенное вещество распадается на отдельные кинетически самостоятельные молекулы. Если агрегаты частиц и образуются, то состав подобных комплексов ограничен небольшим (2—3) числом молекул. В ионно-дисперсных системах размер частиц выражается числами порядка  $10^{-8}$  см (0,1 нм). Сюда относятся растворы электролитов (например, натрия хлорида, магния сульфата). Растворенное вещество находится в виде отдельных гидратированных ионов и молекул в некоторых равновесных количествах. Истинные растворы гомогенны даже при рассматривании их в ультрамикроскопе и их компоненты не могут быть разделены ни фильтрованием, ни каким-либо другим способом. Истинные растворы хорошо диффундируют.

Растворы высокомолекулярных соединений представляют собой молекулярно-дисперсные системы, образованные дифильными макромолекулами с преобладанием в них полярных групп. Подобно истинным растворам, они являются однофазными гомогенными системами. Однако у них есть признаки, которые сближают их с коллоидными растворами (движение молекул, аналогичное броуновскому, малые скорости диффузии, неспособность к диализу, повышенная способность к образованию молекулярных комплексов и др.).

Коллоидные растворы (золи) являются дисперсными системами, размер частиц которых лежит в пределах 1—100 нм (0,1 мкм). В отличие от истинных растворов золи являются гетерогенными системами, состоящими по крайней мере из двух фаз. Частицы коллоидных растворов заметно не оседают, проходят через самые тонкие фильтры, но задерживаются в ультрафильтрах, в отличие от истинных растворов не диализируют, очень слабо диффундируют. Коллоидные растворы, как



и истинные, совершенно прозрачны в проходящем свете, но в отличие от них в отраженном свете проявляют свойства более или менее мутных сред. Коллоидные частицы неразличимы в обычном микроскопе, но наличие их может быть констатировано с помощью ультрамикроскопа.

Суспензиями называются системы, состоящие из раздробленного твердого вещества и жидкости. Суспензии — грубодисперсные системы, в которых размер частиц колеблется в пределах от 0,1 до 10 мкм и более. Как и коллоидные растворы, суспензии являются системами гетерогенными, но в отличие от них это мутные жидкости, частицы которых видны под микроскопом. Суспензии седиментируют, и частицы их задерживаются не только порами бумажного фильтра, но и более крупнопористыми фильтрующими материалами. Они не диализируют и не диффундируют.

Эмульсиями называются дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда — жидкие, причем обе жидкости взаиморастворимы или мало взаиморастворимы. Как и суспензии, это грубодисперсные системы, в которых размер дисперсных частиц (капелек) обычно колеблется от 1 до 50 мкм, хотя в некоторых случаях они бывают и более высокодисперсными.

Необходимо отметить, что между суспензиями, эмульсиями и золями нет резкой грани, как и между коллоидными и истинными растворами. Это обстоятельство бывает причиной затруднений, возникающих при регламентации отдельных прописей жидких лекарств.

В аптечной практике не разделяют между собой рецептуру истинных, коллоидных и растворов высокомолекулярных соединений. За всеми этими категориями дисперсных систем издавна закрепилось одно общее наименование — растворы (например, раствор натрия хлорида, раствор протаргола, раствор желатина).

Суспензии встречаются разной степени дисперсности. Более грубые дисперсии (частицы порядка 5—10 мкм) как быстро оседающие и поэтому перед употреблением взбалтываемые в аптечной практике обычно называются взбалтываемыми микстурами — *mixturae agitandae* (лат. *agito* — трясти). Более тонкие дисперсии, примыкающие к зольям, называются микстурами мутными — *mixturae turbidae* (лат. *turbidus* — мутный).

Примером комбинированных дисперсных систем являются экстракционные лекарственные формы (настои, отвары, слизи), в которых извлеченные водой из растительного сырья вещества могут находиться как в растворенном виде (истинно или коллоидно), так и в виде тонких суспензий и эмульсий. Комбинированные дисперсные системы могут получаться также в результате сочетаний веществ, по-разному распределяющихся в жидкой среде.

Жидкие лекарственные формы назначаются как для внутреннего, так и для наружного применения. Необходимо указать, что за всеми жидкими лекарствами для внутреннего употребления, представляющими собой усложненные прописи растворов, суспензий, эмульсий и настоев (отваров), в аптечной практике издавна закрепилось название микстур — *mixturae* (лат. *miscio* — смешивать). Жидкой средой в микстурах всегда является вода.

Жидкие лекарственные формы для наружного применения, рецептура которых также разнообразна, различаются по назначению (примочки, компрессы, полоскания, промывания, смазывания, обтирания, спринцевания, клизмы и т. д.). Здесь жидкой средой, кроме воды, могут быть спирт, глицерин, масло и некоторые другие жидкости.

Особое место среди жидких лекарственных форм (по способу дозирования и концентрации в них веществ) занимают капли, которые могут назначаться как внутрь, так и наружно.

Жидкие лекарственные формы занимают основное место (45—50%) в рецептуре современных аптек. Много разнообразных прописей жидких лекарств изготавливается в заводских условиях.

## ГЛАВА 32

### РАСТВОРЫ ИСТИННЫЕ (SOLUTIONES VERAE)

Растворы являются самой крупной группой среди жидких лекарственных форм. Как лекарственная форма они имеют ряд преимуществ. Основные из них: 1) лекарственные вещества в состоянии раствора по сравнению с другими лекарственными формами (порошки, таблетки, пилюли) обладают высокой биологической доступностью, т. е. быстрее всасываются и скорее оказывают лечебное действие; 2) в форме раствора исключается раздражающее действие на слизистые оболочки гипертонических концентраций, которые имеют место при приеме в форме порошков ряда лекарственных веществ (например, бромидов и йодидов калия, аммония и др.); 3) растворы удобны для приема; 4) технология растворов проста.

Растворы не лишены некоторых недостатков: они не портативны, не отличаются устойчивостью при хранении, в форме раствора более отчетливо ощущается неприятный вкус некоторых лекарственных веществ.

#### РАСТВОРИМОСТЬ И РАСТВОРИТЕЛИ

Растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями. От химических соединений растворы отличаются переменностью состава, а от вторых — однородностью. Вот почему растворами называют однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами. Важнейшей особенностью процесса растворения является его самопроизвольность (спонтанность). Достаточно простого соприкосновения растворяемого вещества с растворителем, чтобы через некоторое время образовалась однородная система — раствор.

Растворители могут быть полярными и неполярными веществами. К первым относятся жидкости, сочетающие большую диэлектрическую постоянную, большой дипольный момент с наличием функциональных групп, обеспечивающих образование координационных (большей частью водородных) связей: вода, кислоты, низшие спирты и гликоли, амины и т. д. Неполярными растворителями являются жидкости с малым дипольным моментом, не имеющие активных функциональных групп, например углеводороды, галоидоалкилы и др.

При выборе растворителя приходится пользоваться преимущественно эмпирическими правилами, поскольку предложенные теории растворимости не всегда могут объяснить сложные (как правило) соотношения между составом и свойствами растворов.

Чаще всего руководствуются старинным правилом: «Подобное растворяется в подобном» («*Similia similibus solventur*»). Практически это означает, что для растворения какого-либо вещества наиболее пригодны те растворители, которые структурно сходны и, следовательно, обладают близкими или аналогичными химическими свойствами.

Растворимость жидкостей в жидкостях колеблется в широких пределах. Известны жидкости, неограниченно растворяющиеся друг в друге (спирт, вода), т. е. жидкости, сходные по типу межмолекулярного воздействия. Имеются жидкости, ограниченно растворимые друг в друге (эфир и вода), и, наконец, жидкости, практически нерастворимые друг в друге (бензол и вода).

Ограниченная растворимость наблюдается в смесях ряда полярных и неполярных жидкостей, поляризуемость молекул которых, а следовательно, и энергия межмолекулярных дисперсионных взаимодействий резко различаются. При отсутствии химических взаимодействий растворимость максимальна в тех растворителях, межмолекулярное поле которых по интенсивности близко к молекулярному полю растворенного вещества. Для полярных жидких веществ интенсивность поля частиц пропорциональна диэлектрической постоянной.

Диэлектрическая постоянная воды равна 80,4 (при 20 °С). Следовательно, вещества, имеющие высокие диэлектрические постоянные, будут в большей или меньшей степени растворимы в воде. Например, хорошо смешиваются с водой глицерин (диэлектрическая постоянная 56,2), этиловый спирт (26) и т. д. Наоборот, нерастворимы в воде петролейный эфир (1,8), четыреххлористый углерод (2,24) и т. д. Однако это правило не всегда действительно, особенно в применении к органическим соединениям. В этих случаях на растворимость веществ оказывают влияние наличие различных конкурирующих функциональных групп, их число, относительная молекулярная масса, размер и формы молекулы и другие факторы. Например, дихлорэтан, диэлектрическая постоянная которого равна 10,4, практически нерастворим в воде, тогда как диэтиловый эфир, имеющий диэлектрическую постоянную 4,3, растворим в воде при 20 °С в количестве 6,6%. По-видимому, объяснение этому нужно искать в способности эфирного атома кислорода образовывать с молекулами воды нестойкие комплексы типа оксониевых соединений.

С увеличением температуры взаимная растворимость ограниченно растворимых жидкостей в большинстве случаев возрастает и часто при достижении определенной для каждой пары жидкостей температуры, называемой критической, жидкости полностью смешиваются друг с другом (фенол и вода при критической температуре 68,8 °С и более высокой растворяются друг в друге в любых пропорциях). При изменении давления взаимная растворимость меняется незначительно.

Растворимость газов в жидкостях принято выражать коэффициентом поглощения, который указывает, сколько объемов данного газа, приведенных к нормальным условиям (температура 0 °С, давление 1 атм), растворяется в одном объеме жидкости при данной температуре и парциальном давлении газа 1 атм. Растворимость газа в жидкостях зависит от природы жидкостей и газа, давления и температуры. Зависимость растворимости газа от давления выражается законом Генри, согласно которому растворимость газа в жидкости прямо пропорциональна его давлению над раствором при неизменной температуре, однако при высоких давлениях, особенно для газов, химически взаимодействующих с растворителем, наблюдается отклонение от закона Генри. С повышением же температуры растворимость газа в жидкости уменьшается.

В качестве растворителя для растворов, прописываемых внутрь, всегда применяется дистиллированная вода как фармакологически индифферентное вещество. Напомним, что в ГФХ имеется прямое указание о том, что если для растворов не указан растворитель, то в качестве его всегда подразумевается вода.

Вода, а также любая другая жидкость обладает ограниченной растворяющей способностью. Это означает, что данное количество растворителя может растворить лекарственное вещество в количествах, не превышающих определенного предела. Растворимостью данного вещества называется количество его, выраженное в граммах, насыщающее 100 г растворителя. Сведения о растворимости лекарственных веществ

приведены в фармакопейных статьях. Для удобства в ГФХ указывается количество частей растворителя, которое необходимо для растворения 1 части лекарственного вещества при 20 °С. По растворимости различают вещества:

- 1) очень легко растворимые, требующие для своего растворения не более 1 части растворителя;
- 2) легко растворимые — от 1 до 10 частей растворителя;
- 3) растворимые — от 10 до 30 частей растворителя;
- 4) труднорастворимые — от 30 до 100 частей растворителя;
- 5) малорастворимые — от 100 до 1000 частей растворителя;
- 6) очень мало растворимые (почти нерастворимые) — от 1000 до 10 000 частей растворителя;
- 7) практически нерастворимые — более 10 000 частей растворителя.

Растворимость данного лекарственного вещества в воде (и другом растворителе) зависит от температуры. Для подавляющего большинства твердых веществ растворимость их с увеличением температуры повышается. Однако бывают исключения (например, соли кальция).

Некоторые лекарственные вещества могут растворяться медленно (хотя и растворяются в значительных концентрациях). С целью ускорения растворения таких веществ прибегают к нагреванию, предварительному измельчению растворяемого вещества, перемешиванию смеси.

Истинные растворы, применяемые в фармации, отличаются большим разнообразием. В дальнейшем мы будем различать по характеру растворителя: 1) растворы в воде, 2) растворы в других жидкостях, по агрегатному состоянию растворимых в них лекарственных веществ: 1) растворы твердых веществ; 2) растворы жидких веществ; 3) растворы с газообразными лекарственными средствами.

#### РАСТВОРЫ В АПТЕЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

##### Способы прописывания растворов и обозначения концентраций

Раствор по одной и той же прописи может быть прописан в рецепте по-разному (рецепт 34):

34, а. Rp. Natrii bromidi 4,0  
Coffeini-natrii benzoatis 0,5  
Aq. destillatae 200,0  
MDS.

34, б. Rp. Sol. Natrii bromidi 4,0 : 200,0  
Coffeini-natrii benzoatis 0,5  
MDS.

34, в. Rp. Sol. Natrii bromidi 2% 200,0  
Coffeini-natrii benzoatis 0,5  
MDS.

Раствор по указанной прописи, независимо от способа его прописывания, приготавливается одинаково в весообъемной концентрации, т. е. во всех четырех случаях должен иметь объем 200 мл.

#### Весообменный метод приготовления лекарств

При приготовлении жидких лекарств весообъемным методом сухое лекарственное вещество отвешивают, а растворитель отмеривают до получения заданного объема жидкости. При обозначении крепости растворов (1:10, 1:2 и т. д.) следует подразумевать содержание весовой части вещества в указанном объеме раствора, т. е. при приготовлении прописанного раствора натрия бромид 4,0 : 200,0 следует брать 4 г вещества и растворителя до получения 200 мл раствора. Если концент-

рация растворов указана в процентах, следует подразумевать весообъемные проценты.

Весообъемный метод приготовления растворов применяется с использованием бюреточных установок, наборов пипеток, мерных колб или цилиндров и заранее приготовленных концентрированных растворов лекарственных веществ. Концентрированные растворы — это рабочие растворы лекарственных веществ определенной концентрации — большей, чем та, в которой эти вещества прописываются в рецептах.

**Номенклатура концентрированных растворов** определяется запросами индивидуальной рецептуры. Список концентрированных растворов приводится в инструкции<sup>1</sup>.

**Приготовление концентрированных растворов.** Растворы готовят с помощью мерных колб. Например, для приготовления 1 л 20% раствора натрия бромиды 200 г натрия бромида помещают в мерную колбу емкостью 1 л, растворяют сначала в небольшом количестве дистиллированной воды, а затем доливают водой до метки.

В случае отсутствия мерной посуды этот раствор готовят весовым путем, пользуясь таблицей (приложение 2). Плотность 20% раствора натрия бромида 1,1488. Отвешивают в обычную колбу 200 г натрия бромида и отмеривают 949 мл дистиллированной воды; при этом получится 1149 г раствора, объем которого будет равен точно 1 л.

Концентрированные растворы готовят в асептических условиях на свежеприготовленной дистиллированной воде и фильтруют. Все вспомогательные материалы, а также посуда для их приготовления и хранения должны быть предварительно простерилизованы.

Концентрированные растворы следует хранить в хорошо укупоренных склянках в защищенном от солнечных лучей месте при температуре 18—22°C. На склянку прикрепляют этикетку с указанием наименования и концентрации раствора, номера серии, даты приготовления и номера анализа.

Концентрированные растворы готовят по мере надобности с учетом объема работы аптеки и срока годности растворов. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов являются признаками их непригодности.

**Общие технологические приемы.** В случае, если все компоненты лекарства-раствора находятся в виде концентрированных растворов, лекарство приготавливается путем отмеривания определенных количеств этих растворов и воды-растворителя (среды) непосредственно в склянку для отпуска.

Если наряду с использованием концентрированных растворов приходится отвешивать некоторые ингредиенты лекарства, то эти ингредиенты после отвешивания помещают в подсобную банку («подставку»), растворяют в следующем по прописи отмеренном объеме воды и процеживают или фильтруют в склянку для отпуска.

В аптечной практике под процеживанием (colatio) понимается отделение более крупных взвешенных частиц, в то время как при фильтровании (filtratio) предусматривается освобождение жидкой среды от всех взвешенных частиц, включая и мельчайшие. Процеживание проводится через крупнопористые фильтрующие материалы, фильтрование — через мелкопористые. Основным фильтрующим материалом в условиях аптеки является фильтровальная бумага высших сортов, состоящая из чистой клетчатки и свободная от выщелачиваемых неорганических

<sup>1</sup> Инструкция по изготовлению лекарств весообъемным методом. Весообъемный метод приготовления жидких лекарств узаконен для всех аптек СССР приказом по Министерству здравоохранения № 412 от 23 мая 1972 г.

солей и кислот, крахмала и древесины. Очень удобны стеклянные фильтры.

Процеживание и фильтрование проводятся с помощью стеклянных воронок разного типа. Для процеживания через вату наиболее удобны воронки с шарообразным расширением для закладки ватного тампона. Ватный тампон необходимо предварительно промыть, возвращая жидкость каждый раз на фильтр, и только после отмыва всех мелких волокон жидкость процедить до конца.

С целью ускорения фильтрации применяют складчатые (сложные) фильтры. Для таких фильтров удобнее воронки с углом  $45^\circ$  при вершине конической части. Для предохранения фильтра от прорыва в устье воронки вкладывают небольшой кусочек ваты. Для фильтрования малых количеств жидкости (капли) применяют обычные гладкие фильтры и воронки с углом  $60^\circ$ , используемые в аналитической практике. Бумажные фильтры также нуждаются в предварительной промывке, чтобы не загрязнять предназначенное для отпуска лекарство мелкими волосками, пристающими к стенкам склянки. Первую стадию фильтрования или процеживания целесообразно проводить в подсобной банке («подставке»), и только после того как жидкость станет прозрачной, фильтровать ее в склянку для отпуска. Вату или бумажный фильтр нельзя промывать водой: это приведет к разбавлению раствора. Поскольку ватный тампон и бумажный фильтр смачиваются той же жидкостью, неизбежна потеря некоторого количества лекарства. Размер потерь тем больше, чем больше взято ваты для тампона или бумаги для фильтра, поэтому количество ваты и размеры бумаги должны быть минимальными. При процеживании и фильтровании жидкостей в количестве, превышающем 100 мл, потери их за счет фильтра укладываются в установленные нормы; что касается фильтрования малых количеств жидкостей (10—30 мл), то в этом случае применяют особые приемы, о которых сказано в главе 35.

При фильтровании (значительно меньше при процеживании) имеют место адсорбционные явления, ведущие к некоторому уменьшению концентрации действующих веществ. Могут адсорбироваться ферменты (пепсин), основные краски (метиленовый синий), этакридина лактат, многие алкалоиды, гликозиды и некоторые другие вещества. Потери за счет адсорбции устраняют, применяя стеклянные фильтры из сваренных силикатов. Фильтрование через мелкопористые стеклянные фильтры (№ 3 и 4) требует разрежения, что легко достигается с помощью лабораторных вакуум-насосов (например, системы Комовского). Для фильтрования растворов желатина, растительных масел и т. п. жидкостей применяют горячее фильтрование. Для этой цели пользуются двустенными металлическими воронками, обогреваемыми горячей водой, или воронками с электрообогревом. Уровень жидкости в склянке не должен быть выше плечиков склянки.

Для закупорки склянок применяют корковые и пластмассовые пробки. Лучшими сортами корковых пробок являются бархатные и полубархатные пробки, отличающиеся мелкой пористостью, чистотой и упругостью. Корковую пробку подбирают несколько большего размера, чем отверстие склянки. Ее обжимают с помощью пробкомялки, чем достигается лучшая герметизация отверстия: пробка на  $\frac{1}{3}$  своей высоты должна оставаться снаружи. Пластмассовые пробки выпускаются размерами, соответствующими размерам отверстий склянок. Пробку вставляют, держа склянку на весу за горлышко (во избежание ранений).

Под пробку обязательно подкладывают кружок пергаментной или вощаной бумаги, а в некоторых случаях для укрепления пробки и для того, чтобы лекарство попало к больному в «запечатанном» виде, горлышко склянки закрывают гофрированным бумажным колпачком, ко-

торый снизу обвязывают прочной ниткой. Концы нитки выводят на верхнюю поверхность колпачка и приклеивают к ней с помощью круглой марки с реквизитом аптеки или аптекоуправления. Пробку можно закреплять также с помощью клеевой омовки разных составов. Заливку производят погружением горлышка склянки с пробкой в расплавленную смолу. При застывании масса плотно прилипает к стеклу и надежно придерживает пробку.

## Водные растворы

### Растворы твердых лекарственных веществ

Большинство твердых лекарственных веществ являются кристаллическими веществами. Процесс растворения кристаллического вещества состоит из двух одновременно протекающих процессов: сольватации (в данном случае гидратации) частиц и разрушения кристаллической решетки.

На рис. 156 показан процесс растворения натрия хлорида (кристаллическое ионное соединение) в воде (полярная жидкость). Ионы натрия хлорида взаимодействуют с дипольными молекулами воды: к положительному иону  $\text{Na}^+$  диполи обращены своими отрицательными полюсами, а к отрицательным ионам  $\text{Cl}^-$  — положительными. Постепенно диполи воды проникают между ионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в твердой фазе, отрывая их от кристалла.

Для эффективности растворения важно, чтобы силы сцепления между молекулами растворителя и частицами растворяемого вещества были больше сил взаимного притяжения этих частиц между собой. Вода по сравнению с другими растворителями обладает огромной полярностью (самое высокое значение диэлектрической постоянной). Именно этим свойством обуславливаются высокая ионизирующая способность воды и ее разрушительное действие на кристаллические решетки многих полярных соединений.

При растворении веществ наблюдается поглощение или выделение теплоты. Поглощение теплоты указывает на затрату энергии. Объясняется это тем, что на перевод вещества из твердого состояния в жидкое, т. е. на разрушение кристаллической решетки, обязательно расхо-

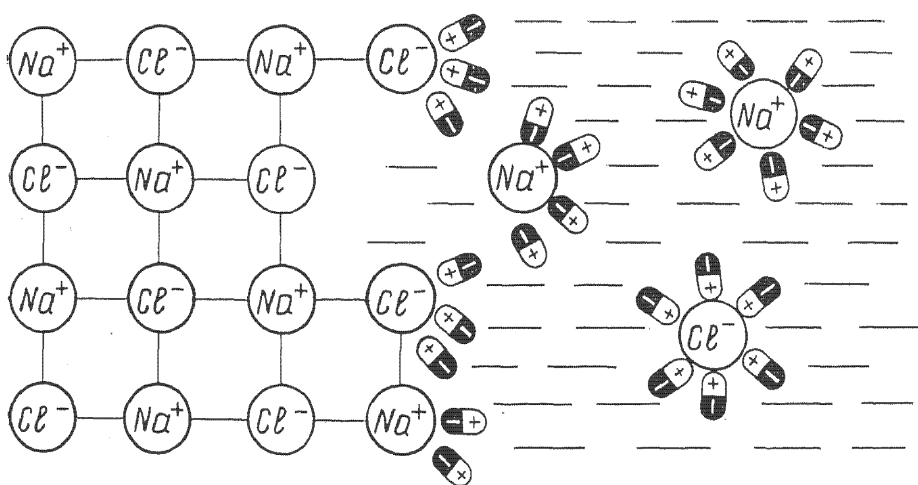


Рис. 156. Схема процесса разрушения кристаллической решетки натрия хлорида в воде.

дуется энергия. Например, ионы натрия и хлора до растворения натрия хлорида в воде фиксированы в узлах кристаллической решетки, обладая при этом только вращательными и колебательными движениями. После же растворения ионы получают возможность относительно свободно двигаться внутри раствора, для чего необходимо увеличение их кинетической энергии. Увеличение ее происходит за счет отнятия энергии у растворителя в форме тепла, в результате чего происходит охлаждение раствора. Чем прочнее кристаллическая решетка, тем значительнее охлаждение раствора.

Выделение тепла при растворении веществ всегда указывает на активно протекающую сольватацию, т. е. образование соединений между растворимым веществом и растворителем.

Конечный тепловой эффект растворения ( $Q$ ) нужно рассматривать как сумму двух слагаемых — положительного теплового эффекта сольватации ( $q$ ) и отрицательного теплового эффекта разрушения кристаллической решетки ( $-c$ ):

$$Q = q + (-c).$$

Знак теплового эффекта растворения будет зависеть от того, какое слагаемое преобладает. Если кристаллическая решетка прочна, то слагаемое ( $-c$ ) численно больше  $q$ ; в этом случае растворение вещества будет проходить с поглощением тепла. Наоборот, у веществ с непрочной кристаллической решеткой и сильно сольватируемых (гидратируемых) превалирует слагаемое  $q$ ; при этом растворение будет проходить с выделением тепла. Часто положительный и отрицательный тепловые эффекты растворения оказываются одинаковыми или очень близкими друг к другу; в таких случаях при растворении мы не замечаем охлаждения или разогревания раствора.

Тепловой эффект растворения относят к 1 молю вещества, растворяемому в достаточно большом количестве растворителя. С поглощением тепла растворяются  $\text{KNO}_3$  [ $Q = -8,52$  ккал/(г·моль)],  $\text{K}_2\text{SO}_4$  [ $Q = -5,11$ ],  $\text{NaCl}$  [ $-1,2$ ],  $\text{NaBr}$  [ $-0,19$ ] и многие другие кристаллические вещества. С выделением тепла растворяются  $\text{AgNO}_3$  [ $Q = +5,4$  ккал/(г·моль)],  $\text{NaOH}$  [ $+10,0$ ] и некоторые другие вещества. При растворении кристаллогидратов в воде наблюдается более низкий тепловой эффект, чем при растворении безводной соли. Например, теплота растворения безводного  $\text{CaCl}_2$  равна  $+17,41$  ккал/(г·моль), а  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  составляет  $-4,31$  ккал/(г·моль). Разница  $(+17,41) - (-4,31) = 21,72$  ккал представляет собой теплоту образования кристаллогидрата.

Твердые лекарственные препараты, входящие в состав раствора в суммарном количестве, не превышающем 5%, концентрированные растворы которых отсутствуют, растворяют в отмеренном количестве воды или другой жидкости. При определении общего объема микстуры количество твердых препаратов в данном случае в расчет не принимают, так как объем микстуры при их растворении увеличивается незначительно и не превышает норм отклонений, допустимых для лекарственных форм, приготовленных в аптеках.

При приготовлении растворов, содержащих 5 и более 5% сухих препаратов, используют концентрированные растворы этих препаратов. При отсутствии концентрированных растворов указанных препаратов микстуры готовят в мерной посуде или объем воды, требуемый для растворения сухих препаратов, определяют путем расчета. При расчете необходимо учитывать коэффициент увеличения объема, т. е. прирост объема раствора при растворении 1 г вещества.

Не допускается прибавление сухих препаратов в количествах 5% и более непосредственно в отмеренную жидкость, так как при этом изменение объема микстуры превышает допустимые нормы отклонений,



### *Растворы легко- и быстрорастворимых веществ*

35. Rp. Analgini 3,0  
Natrii bromidi 4,0  
Aq. destill. 200,0  
MDS. По 1 столовой ложке 2—3 раза в день

Растворимость анальгина 1 : 1,5, натрия бромида — то же 1 : 1,5. Объем раствора равен 200 мл. Раствор готовят, пользуясь концентрированным раствором натрия бромида, т. е. в склянку для отпуска отмеривают 20 мл 20% раствора натрия бромида. В подставку помещают 3 г анальгина, так как концентрированный раствор анальгина отсутствует, растворяют его в 180 мл воды и процеживают в склянку для отпуска. Объем микстуры от прибавления 3 г анальгина изменился на 2,3 мл. При определении общего объема микстуры это увеличение в расчет не принимают.

36. Rp. Sol. Calcii chloridi 5% 200,0  
Glucosi 60,0  
Natrii bromidi 3,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Растворимость глюкозы 1 : 1,5. Объем раствора 200 мл. Раствор готовят, используя концентрированные растворы. В склянку для отпуска отмеривают 45 мл воды (или 15 мл), 20 мл 50% раствора кальция хлорида, 120 мл 50% раствора глюкозы (или 150 мл 40% раствора) и 15 мл 20% раствора натрия бромида. Если в аптеке отсутствует концентрированный (50% или 40%) раствор глюкозы, то раствор должен быть приготовлен в мерной посуде. В мерную колбу на 200 мл отмеривают примерно 120—130 мл воды и в ней растворяют 60 г глюкозы. Затем в эту же колбу отмеривают 20 мл 50% раствора кальция хлорида, 15 мл 20% раствора натрия бромида и количество раствора доводят водой до метки. Полученную микстуру процеживают в склянку для отпуска.

Если в аптеке отсутствуют концентрированные растворы глюкозы и мерная посуда, то микстуру готовят в весообъемном измерении путем расчета требуемого объема воды, исходя из коэффициента увеличения объема при растворении 60 г глюкозы.

По таблице (приложение 3) определяют, что 60 г глюкозы при растворении займут объем, равный  $(0,64 \times 60)$  38,4 мл. Рассчитывают количество дистиллированной воды, необходимое для приготовления 200 мл микстуры:

$$200 \text{ мл} - (20 \text{ мл} + 15 \text{ мл} + 38,4 \text{ мл}) = 126,6 \text{ мл.}$$

В подставку отмеривают 126,6 мл воды и растворяют 60 г глюкозы. Раствор процеживают или фильтруют в склянку для отпуска, туда же отмеривают 20 мл 50% раствора кальция хлорида и 15 мл 20% раствора натрия бромида. Объем микстуры равен 200 мл. Приготовлять эту микстуру путем добавления 60 г глюкозы к 200 мл 5% раствора кальция хлорида не разрешается, так как при этом объем значительно увеличивается (39,5 мл) и отклонение превышает допустимую норму.

### *Растворы медленно растворимых веществ*

37. Rp. Sol. Amidopyrini 2% 200,0  
DS. По 1 десертной ложке через 2—3 ч

Амидопирин в соотношении 1 : 20 растворяется в воде медленно, поэтому его растворяют в горячей воде при взбалтывании. Целесообразнее приготавливать из концентрата — 5% раствора.

38. Rp. Sol. Hydrargyri dichloridi 1 : 2000 — 200,0  
DS. Для промывания

Растворимость ртути дихлорида в воде 1 : 18,5. Однако в связи с медленной растворимостью ртути дихлорида в холодной воде следует пользоваться горячей водой (1 : 3). Растворы ртути дихлорида имеют кислую реакцию, поэтому при ее растворении добавляют равное количество хлорида натрия. При добавлении его кислая реакция исчезает вследствие уменьшения гидролиза ртути дихлорида. Уменьшение количества ионов  $Hg^{2+}$  несколько ослабляет дезинфицирующую силу раствора ртути дихлорида, но зато растворы имеют нейтральную реакцию, менее склонны к выделению осадка основных солей (например,  $HgO \cdot HgCl_2$ ) и менее едки. Особенности этого раствора заключаются также в осторожности его приготовления и оформлении лекарства перед его отпуском. Раствор подкрашивают эозином или фуксином (с указанием в сигнатуре, чем окрашен раствор) и отпускают в опечатанном виде в склянке конической формы с этикеткой «Яд. Обращаться с осторожностью». Раствор ртути дихлорида 0,05%» и этикеткой с изображением скрещенных костей и черепа<sup>1</sup>. Растворы ртути дихлорида проще готовить из концентрированных растворов, а также из выпускаемых промышленностью таблеток по 0,5 и 1 г, содержащих равное количество хлорида натрия и подкрашенных 1% раствором эозина.

39. Rp. Sol. Phenolii puri 2% 200,0  
DS. Для промывания

Кристаллический фенол медленно растворяется в воде. Для удобства приготовления его водных растворов исходят из другого препарата — жидкого фенола (*Phenolum purum liquefactum*). Получают его путем добавления к 100 частям фенола, расплавленного на водяной бане, 10 частей воды. Образуется гидрат, содержащий не менее 89%  $C_6H_5ON$ . По данному рецепту жидкого фенола берут 4,4 г, смешивая его с теплой водой. Растворы фенола в концентрации выше 5%, а также чистый фенол отпускают с этикетками «Яд», «Обращаться с осторожностью», «Карболовая кислота».

*Растворы с веществами, способствующими растворению  
других ингредиентов*

40. Rp. Sol. Kalii Jodidi 5,0 : 180,0  
Hydrargyri iodidi 0,12  
DS. По 3—5 чайных ложек в день (микстура Биетта)

Окисной ртути йодид представляет собой ярко-красный порошок, практически нерастворимый в воде (1 : 25 000), но легко растворимый в водных растворах йодистых солей с образованием комплексной соли. В стакане или в подставке в минимальном количестве воды растворяют калия йодид и в его концентрированный раствор вводят йодид окисной ртути. При этом образуется меркуриййодид калия ( $HgI_2 + 2KI \rightarrow K_2HgI_4$ ), раствор которого разбавляют водой до прописанного количества. Отпускают в склянке из темного стекла.

41. Rp. Sol. Osarsoli 5% 200,0  
Natrii hydrocarbonatis 4,0  
MDS. Для влажного обтирания

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения СССР № 523 от 3 июля 1968 г.

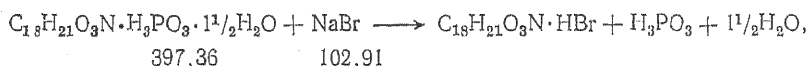
Осарсол очень мало растворим в воде, но хорошо растворим в растворах едких щелочей и в растворе натрия гидрокарбоната. В данном случае имеет место реакция нейтрализации. В связи с этим сначала готовят раствор натрия гидрокарбоната, в котором затем растворяют осарсол. Оформляют как наружное с ядовитым веществом.

*Растворы веществ, дающих трудно растворимые соединения или взаимно ухудшающие растворимость*

Выше уже отмечалось, что растворение твердых веществ может сопровождаться химическим изменением с образованием новых веществ, в результате чего в системе создаются новые условия.

42. Rp. Sol. Natrii bromidi 10,0 : 200,0  
Codeini phosphatis 0,5  
MDS.

Например, в процессе приготовления лекарств по рецепту 42 протекает реакция с образованием кодеина бромгидрата, растворимость которого всего 1:100 (растворимость кодеина фосфата 1:3,5). Возможны три варианта приготовления раствора: а) в растворе натрия бромида растворяют кодеина фосфат — наблюдается появление осадка; б) в растворе кодеина фосфата растворяют натрия бромид — прозрачный раствор; в) порознь готовят растворы прописанных веществ, разделив воду на равные части, — раствор прозрачен. В первом случае имеет место громадный избыток бром-ионов, а согласно правилу Нернста, от прибавления к раствору соли другой соли с одноименным ионом растворимость первой соли ухудшается. Из реакции:



следует, что на 0,5 г кодеина фосфата расходуется всего  $\frac{0,5 \cdot 102,91}{397,36} = 0,13$  г натрия бромида. В избытке остается 9,87 г натрия бромида, а потому растворимость бромгидрата кодеина заметно ухудшается в присутствии огромного избытка бром-ионов.

По двум другим вариантам приготовления раствора бромгидрат кодеина растворяется по мере его образования и в дальнейшем удерживается в растворе. Необходимо указать, что и по первому варианту приготовления можно получить прозрачные растворы, но при условии определенных соотношений между коденным фосфатом и натрием бромидом. В нашей лаборатории проверено до 20 разных сочетаний, причем установлено, что начиная с концентраций натрия бромида 1,9% и кодеина фосфата 0,095% всегда образуется осадок бромгидрата кодеина, не исчезающий и в последующие дни. При низких же содержаниях кодеина фосфата (0,03—0,095%) осадок появляется лишь в случае содержания натрия бромида выше 3%.

*Растворы веществ, легко разлагающихся в присутствии органических веществ*

Имеются в виду преимущественно растворы калия перманганата и серебра нитрата.

43. Rp. Sol. Kalii permanganatis 0,05% 200,0  
DS. По 1 столовой ложке повторно (при отравлениях морфином, цианистым калием, фосфором)

44. Rp. Argenti nitratis 0,2

Aq. destill. 180,0

D. in vitro nigro

DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой (при язве желудка)

Концентрация растворов калия перманганата и серебра нитрата при фильтровании через бумагу и процеживания через вату понижается за счет их раскисления и в некоторой степени за счет адсорбции их фильтрующими материалами. Это понижение возрастает с увеличением концентрации растворов. Однако, как это доказано П. Н. Корабельским, при фильтровании слабых растворов (калия перманганата — до 0,5%, серебра нитрата — до 1%) концентрация этих веществ существенно не изменяется. Таким образом, растворы по указанным рецептам в части их фильтрования приготавливаются как обычно. Более крепкие растворы необходимо фильтровать через стеклянный фильтр.

#### Растворы жидких лекарственных веществ

Жидкости по отношению друг к другу обнаруживают разнообразную способность к смешиванию (взаимному растворению): от полной нерастворимости и до смешиваемости в любых количественных соотношениях.

В форме водных растворов обычно применяются жидкие лекарственные вещества, обладающие полной взаимной растворимостью, но могут быть прописаны и вещества с ограниченной растворимостью в воде. В случае растворения в воде полярных соединений происходят гидратация полярных молекул и диссоциация их в растворе на свободные гидратированные ионы (рис. 157). Например, так себя ведут молекулы HCl, диссоциирующие в водных растворах на свободные гидратированные ионы  $H^+$  и  $Cl^-$ .

При растворении неорганических кислот в воде наблюдается выделение тепла. Например, теплота растворения  $H_2SO_4$  равна +22,07 ккал/(г·моль), HCl +17,94 ккал/(г·моль),  $HNO_3$  +7,95 ккал/(г·моль). Очевидно, что во всех этих случаях положительный эффект гидратации значительно выше отрицательного теплового эффекта разрушения ассоциатов молекул. Аналогичная картина имеет место и при растворении этилового спирта в воде.

При растворении жидкостей в жидкости заметнее, чем при растворении твердых веществ в жидкости, происходит увеличение или уменьшение суммарного объема. Увеличение суммарного объема обычно зависит от разрушения ассоциатов молекул. Уменьшение суммарного объема (сжатие, концентрация) чаще всего вызывается образованием соединений между смешиваемыми жидкостями (см. концентрацию спиртово-водных смесей).

Изменение объема раствора, если оно вызвано его самоохлаждением или саморазогреванием при приготовлении, носит временный характер и должно учитываться при приготовлении растворов по объему.

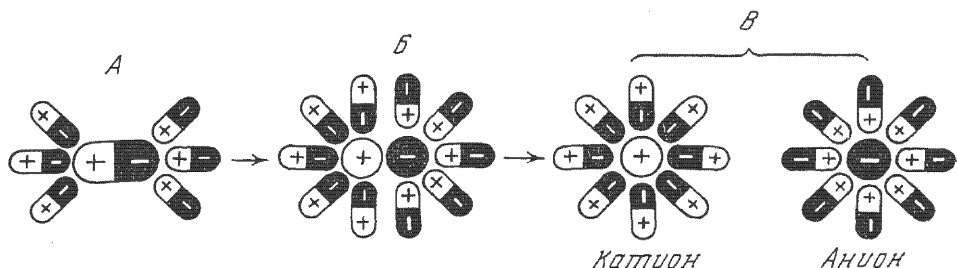


Рис. 157. Схема ионизации полярного электролита. Объяснение в тексте.

При приготовлении в качестве лекарств водных растворов кислот во избежание ошибок важно правильно понимать рецепт.

45. Rp. *Acidi hydrochlorici* 15,0

DS. По 10—15 капель на  $\frac{1}{4}$  стакана воды 2 раза в день во время еды

46. Rp. *Sol. Acidi hydrochlorici* 2% 200,0

DS. Внутреннее.

В статьях ГФХ, посвященных кислотам, говорится, что если прописана кислота и не указана ее концентрация, то всегда имеется в виду разведенная кислота, описанная в фармакопее. Если прописан раствор кислоты, то растворяют разведенную кислоту. Например, по рецепту 45 отпускают разведенную хлористоводородную кислоту (*Acidum hydrochloricum dilutum*), а по рецепту 46 отмеривают 4 мл этой кислоты 196 мл воды.

Особым случаем является приготовление раствора хлористоводородной кислоты для прописи Демьяновича, который должен содержать 1,5% хлористого водорода. В этом случае в склянку для отпуска отмеривают 94 мл дистиллированной воды и 6 мл кислоты хлористоводородной, содержащей 24,8—25,2% хлористого водорода, или 82 мл дистиллированной воды и 18 мл кислоты хлористоводородной разведенной, содержащей 8,2—8,4% хлористого водорода.

Растворы уксусной кислоты, растворы аммиака следует готовить, исходя из фактического содержания препарата в стандартном растворе.

В лекарства для наружного применения также могут входить жидкие препараты, представляющие собой водные растворы некоторых лекарственных веществ. Например, часто в примочках прописывается боровская жидкость в разном разбавлении. Здесь затруднение может вызвать не процесс смешения двух жидкостей — воды и 8% водного раствора основного ацетата алюминия, а толкование требуемых концентраций по рецептам. Раствор боровской жидкости одной и той же концентрации может быть прописан по-разному. В рецепте 47 во всех трех случаях прописан раствор, содержащий 0,8% основного ацетата алюминия. Во всех случаях берут по 10 мл боровской жидкости.

47а. Rp. *Liq. Aluminium subacetici* 10,0

*Aq. destill.* 90,0

MDS. Примочка

47б. Rp. *Sol. Burovi* 10% 100,0

DS. Примочка

47в. Rp. *Sol. Aluminium subacetici* 0,8% 10,0

DS. Примочка

Иначе говоря, при приготовлении растворов из жидкости Бурова, а равно из пергидроля и формалина, нужно обращать внимание на название выписанных препаратов. Если в прописи дано условное (фармакопейное) название препарата, то при расчетах его принимают за единицу. Если указано химическое название, то при расчетах исходят из фактического процентного содержания вещества в фармакопейных растворах.

Следует указать, что примочки (*fomenta*), представляющие собой влажно-высыхающие повязки, применяются при острых и подострых воспалительных процессах, отеках и мокнутии, когда требуется местное охлаждение, противовоспалительное, а в случае мокнутия и вяжущее действие. Компрессы оказывают более глубокое действие и в отличие

от примочек поверх пропитанной лекарством ткани покрываются вощеной бумагой или компрессной клеенкой.

Можно привести еще один пример полосканий (gargarismata), в качестве которых часто прописываются растворы перекиси водорода. В этом случае нужно иметь в виду, что если прописан Sol. Hydrogenii peroxhydri без указаний концентрации, то в соответствии с указаниями ГФХ следует отпускать фармакопейный препарат Solutio Hydrogenii peroxhydri diluta, содержащий 3% перекиси водорода. Если же прописан раствор меньшей концентрации, то указанный фармакопейный препарат нужно соответственно разбавить. В ряде случаев (например, для смазывания десен) прописывают растворы перекиси водорода большей чем 3% концентрации. В этом случае исходят из пергидроля (Solutio Hydrogenii peroxhydri concentrata).

48. Rp. Sol. Hydrogenii peroxhydri 0,5% 200,0  
DS. Полоскание

49. Rp. Sol. Hydrogenii peroxhydri 6% 50,0  
DS. Для смазывания десен

Так, по рецепту 48 смешивают 33,3 мл раствора перекиси водорода и 166,7 мл воды, а по рецепту 49 — 10 мл пергидроля и 40 мл воды.

Правильно нужно толковать и рецепты с растворами формалина. Если прописан раствор формалина иной концентрации, чем фармакопейный препарат, содержащий 36—40% формальдегида, то исходный препарат принимают за единицу (100%).

50. Rp. Sol. Formalini 50% 80,0  
DS. Для смазывания

По данной прописи для изготовления раствора следует взять 40 мл формалина и 40 мл воды. Для приготовления водных растворов формалина можно применять формалин с содержанием формальдегида менее 36%, но с учетом фактического его содержания. Приготовим лекарство по тому же рецепту 50 и раствор, исходя из формалина, содержащего 30% формальдегида. Вначале рассчитываем, сколько надо ввести в лекарство газообразного формальдегида с 40 мл формалина, если он содержит 40% формальдегида. Получаем 16 г. Очевидно, что для введения такого количества формальдегида при использовании формалина, содержащего 30% формальдегида, последнего нужно взять больше 40 мл, т. е. 53,3 мл, и довести водой до 80 мл.

51. Rp. Sol. Formaldehydi 10% 200,0  
DS.

Если прописан раствор формальдегида, а не раствор формалина, то при расчетах исходят из фактического содержания формальдегида в исходном препарате, т. е. следует взять 50 мл формалина с содержанием 40% формальдегида и 150 мл воды.

#### Растворы твердых и жидких лекарственных веществ совместно

В аптечной практике повседневно используются растворы твердых и жидких (совместно) лекарственных веществ в воде. Приготавливаются они как растворы твердых лекарственных веществ с последующим добавлением к ним жидких лекарственных веществ.

52. Rp. Adonisidi  
Natrii bromidi aa 5,0  
Codeini phosphatis 0,2  
Aq. destill. 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Например (рецепт 52), прописан аналог микстуры Бехтерева. Вначале готовят раствор солей, а затем добавляют 5 мл новогаленового препарата адонизид, который включают в объем сверх 180 мл.

Усложненные прописи характерны и для рецептуры растворов для наружного применения. Например, по рецепту 53 вначале в воде растворяют натрия гидрокарбонат и натрия тетраборат, далее прибавляют последовательно глицерин, горькоминдальную и мятную воду.

53. Rp. Natrii hydrocarbonatis  
Natrii tetraboratis aa 1,5  
Aq. Amygdalarum amararum 3,0  
Glycerini 4,0  
Aq. Menthae 4,0  
Aq. destill. 150,0  
MDS. Жидкость для щелочных ингаляций

На рецепты 52 и 53 и аналогичные им распространяется правило: общий объем жидкого лекарства определяется суммированием объемов жидких ингредиентов, растворов лекарственных веществ, галеновых, новогаленовых и других жидких препаратов. При подсчете общего объема лекарства объем новогаленовых, галеновых и других жидких препаратов суммируют с объемом водного раствора. При этом их следует считать в объемных измерениях (в миллилитрах) и вводить водный раствор в последнюю очередь.

Растворы ядовитых (список А) и сильнодействующих веществ добавляют в рассчитанное количество дистиллированной воды в первую очередь.

#### Растворы с газообразными лекарственными веществами

Растворы лекарственных веществ, содержащие газообразные вещества ( $\text{CO}_2$ ), в аптечной практике называются микстурами-сатурациями, или просто сатурациями (saturationes). Впервые эта лекарственная форма была предложена в начале XVII века.

Сатурации готовят из карбонатов и гидрокарбонатов натрия и калия, а также органических кислот (винной, лимонной, уксусной). При совместном растворении этих веществ в воде получают соли взятых кислот и выделяется  $\text{CO}_2$ .

Сам процесс приготовления сатураций сводится к следующему: в толстостенную склянку или бутылку (для минеральных вод) отмеривают холодную дистиллированную воду, растворяют в ней указанную в рецепте соль, а необходимое количество кислоты вносят маленькими порциями и легкими вращательными движениями перемешивают жидкость; наоборот делать нельзя, так как углекислота выделяется сразу. Готовые сатурации тщательно укупоривают, причем пробку обвязывают тонкой бечевкой. Так готовят, например, сатурацию по рецепту 54.

54. Rp. Natrii carbonatis crystallisati 5,0  
Kalii carbonatis 1,0  
Acidi tartarici q. s. ad reactionem  
paululum<sup>1</sup> acidatis  
Aq. destill. 200,0  
MDS. На один прием

55. Rp. Magnesii sulfatis 10,0  
Acidi tartarici 2,5  
Natrii hydrocarbonatis q. s.  
ad saturationem (2,8)  
Sirupi Cerasi 15,0  
Aq. destill. ad 200,0  
MDS. На один прием. Открывать с осторожностью

<sup>1</sup> Paululum — немного.

В рецепте 55 приведена сатурация, содержащая избыток  $\text{CO}_2$ . Эта сатурация приготавливается несколько иначе, чем описанная в рецепте 54. На дно толстостенной склянки емкостью 250 мл помещают натрия гидрокарбонат, поверх которого наливают концентрированный раствор магния сульфата (в 10—12 мл воды). На образовавшийся таким образом солевой затвор осторожно настилают раствор винной кислоты в остальной части воды и поверх — вишневый сироп. Склянку тотчас закупоривают и обвязывают тонкой бечевкой. Только после этого содержимое в склянке смешивают легким вращательным движением. Отпускают с этикеткой «До употребления сохранять в холодном месте». В настоящее время в условиях аптеки сатурации почти не приготавливаются. На смену им давно пришли природные сатурации — минеральные воды, которыми весьма богаты недра нашей земли. По своим солевым компонентам природные сатурации отличаются значительно большим разнообразием, чем какие-либо ранее прописывавшиеся искусственные композиции. В состав минеральных вод, помимо углекислоты, могут входить и другие газы (сероводород, радон). Минеральные воды в ряде случаев могут быть прописаны и как растворители для растворения лекарственных веществ на дому.

### Неводные растворы

Основной особенностью растворов для наружного применения является широкое использование, помимо воды, таких растворителей, как спирт, глицерин, а также (в меньшей степени) растительные и минеральные масла, эфир и хлороформ.

#### Спиртовые растворы

Спирт этиловый, используемый для приготовления спиртовых растворов, отмеривают по объему. Например (рецепт 56):

56. Rp. Acidi salicylici 1,0  
Spiritus aethylici 70% 50,0  
MDS.

В склянку для отпуска помещают 1 г салициловой кислоты и отмеривают 50 мл 70% этилового спирта (29,9 мл 95% спирта и 20,1 мл воды или 29,5 мл 96% этилового спирта и 20,5 мл воды). Объемы (в миллилитрах) этилового спирта различной концентрации должны соответствовать весовому (в граммах), содержанию 95% и 96% спирта.

Если в рецепте не указана концентрация спирта, то применяют 90% спирт. Исключение составляют перечисленные ниже спиртовые растворы лекарственных веществ, для приготовления которых (в случае их отсутствия в готовом виде) применяют спирт в концентрации, указанной в технической документации.

На спиртовые растворы формалина, прописываемые в качестве обмываний (lotiones), распространяются все разъяснения относительно приготовления его водных растворов.

В спиртовые растворы, прописываемые для обмывания кожи головы при перхоти, может добавляться касторовое масло (рецепт № 57).

57. Rp. Chlorali hydrati  
Tannini aa 4,0  
Ol. Ricini 2,0  
Spiritus aethylici 100,0  
DS. Для смазывания кожи головы при выпадении волос

Все ингредиенты в данной прописи легко растворимы в спирте. Вначале растворяют хлоралгидрат и танин, а затем добавляют касторовое масло.



58. Rp. Mentholi 2,5  
Chloroformii 6,0  
Ol. Eucalypti 8,0  
Sol. Jodi spirituosae 10% 4,0  
Spiritus aethylici ad 60,0  
MDS. По 15 капель на тампон для вдыхания

Представляет интерес также пропись спиртового раствора (рецепт 58), назначаемого на тампоне для вдыхания. Здесь все ингредиенты легко растворяются в спирте. Растворяют вначале твердое вещество, затем добавляют последовательно эвкалиптовое эфирное масло, хлороформ и спиртовой раствор йода.

#### Глицериновые растворы

Глицерин, как и другие вязкие жидкости (жирные масла, вазелиновое масло, силиконы, скипидар, деготь и т. п.), отпускают по массе непосредственно в склянку для отпуска. Отвешивание проводят на тарирных весах после предварительного тарирования склянки, находящейся на правой чашке весов. Под конец жидкость наливают осторожно, каплями. Штанглас держат этикеткой вверх (чтобы видеть и не запачкать ее). Последнюю каплю снимают прикосновением горлышка штангласа к горлышку склянки.

Глицериновые растворы широко применяются в качестве разных смазываний. Технология их приготовления зависит от того, с какими лекарственными веществами сочетается глицерин. Например, для ускорения растворения натрия тетрабората применяют глицерин, подогретый до 40—50 °C (рецепт 59).

59. Rp. Natrii tetraboratis 5,0  
Glycerini 25,0  
MDS. Для смазывания слизистой оболочки рта

По рецепту 59 глицерин сначала разжижают водой, а затем смешивают с раствором хлорного железа.

60. Rp. Ferri trichloridi soluti  
Glycerini —  
Aq. destill aa 10,0  
MDS. Смазывание слизистой оболочки носа, горла (кровоостанавливание)

Очень часты сочетания йода и калия йодида в глицериновом растворе.

61. Rp. Jodi 0,1  
Kalii Jodidi 1,0  
Glycerini 30,0  
MDS. Для тампонов (при вульвовагините)

Растворимость в глицерине йода 1:200, калия йодида 1:2,5. Калия йодид растворим в теплом глицерине, после чего при растирании в ступке в нем растворяют йод. Однако быстрее и без существенного нарушения прописи можно вначале растворить йод в концентрированном водном растворе йодида калия (воды 15—20 капель), после чего примешать глицерин.

#### Масляные растворы

Масляными растворами могут быть компрессы, смазывания, клизмы и др. В качестве примера масляного компресса можно привести раствор салициловой кислоты в персиковом или подсолнечном масле (рецепт 62). Салициловую кислоту растворяют в теплом масле.

62. Rp. Acidi salicylici 2,0  
Ol. Persicorum 100,0  
MDS. Для компрессов (для размягчения кожи)
63. Rp. Aetheris pro narcosi 70,0  
Chinini hydrochloridi 0,6  
Spiritus aethylici 3,0  
Ol. Persicorum ad 120,0  
MDS. Для клизмы при родах

Примером клизмы (clysmata), представляющей собой эфирно-масляный раствор, является рецепт 63. Растворимость хинина гидрохлорида в эфире 1:240, в спирте 1:3, поэтому его растворяют в спирте, а затем спиртовой раствор смешивают с эфиром и под конец с персиковым маслом.

### Случаи несовместимых сочетаний в прописях растворов

В жидких средах, особенно в водных растворах, чаще всего встречаются визуальные изменения, вызываемые нерациональным сочетанием лекарственных веществ. Эти изменения могут быть обусловлены как физико-химическими, так и химическими явлениями.

Могут наблюдаться случаи нарушения предела растворимости (рецепт 64), а также ухудшение условий растворимости отдельных ингредиентов лекарства.

64. Rp. Natrii bromidi 4,0  
Phenobarbitalis 2,0  
Aq. destillatae 200,0  
MDS. По 1 столовой ложке на ночь

Растворимость фенобарбитала в воде 1:1100, и при приготовлении микстуры все его количество будет в осадке.

Очень внимательным нужно быть в тех случаях, когда в сочетаниях прописаны соединения с одноименными ионами, причем количество одного во много раз превалирует над другим.

65. Sp. Sol. Calcii chloridi 10,0 : 200,0  
Papaverini hydrochloridi 0,2  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В данном случае в осадке будет находиться папаверина гидрохлорид (список Б) вследствие резкого снижения его растворимости под влиянием кальция хлорида. Практикуемый прием раздельного приготовления растворов и затем их слияния не дает положительного результата: осадок все равно образуется, но не сразу.

Осадки алкалоидов (в особенности их оснований) могут быть вызваны и химическим взаимодействием ингредиентов лекарства между собой (рецепт 66).

66. Rp. Omniproni 0,15  
Amidopyrini 2,0  
Sol. Natrii bromidi 10,0 : 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В данной прописи под влиянием щелочнодействующего амидопирин (рН 8,0) выпадают основания алкалоидов опия.

Несовместимы со щелочными ингредиентами, как уже указывалось, и соли слабых органических азотистых оснований. Например, в щелочной среде неустойчивы дибазол (рецепт 67), этакридина лактат, димедрол и др. (выпадают их основания).

67. Rp. Sol. Natrii bromidi 5,0 : 200,0  
Amidopyrini 4,0  
Dibazoli 0,6  
Coffeini-natrii benzoatis 1,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Осадки могут образоваться и в результате реакции между солями алкалоидов и азотистых оснований, если при этом образуются более трудно растворимые соли (сульфаты, бензоаты, салицилаты и др.).

68. Rp. Thipheni —  
Dibazoli aa 0,25  
Natrii salicylatis 8,0  
Aq. destillatae 200,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В осадок выпадают салицилаты тифена и дибазола. Очень внимательно нужно приготавливать лекарства по прописям, в которых сочетаются препараты алкалоидов и йода.

69. Rp. Codeini 0,2  
Kalii iodidi 8,0  
Hydrargyri diiodidi 0,1  
Aq. destillatae 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Выпадает кодеин в виде йодмеркуриата.

При определенных сочетаниях в растворах могут происходить глубокие изменения и препаратов других лабильных веществ — сердечных гликозидов, антибиотиков.

70. Rp. Sol. Natrii bromidi 2% 200,0  
Adonisidi 8,0  
Natrii nitriti 1,0  
Analгинi 3,0  
Papaverini hydrochloridi 0,5  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Например, в рецепте 70 папаверина гидрохлорид взаимодействует с натрия нитритом, в результате чего в осадок выпадает основание папаверина, а образующаяся азотистая кислота разлагается до окислов азота, которые в свою очередь окисляют сердечные гликозиды адонизиды. Лекарство приобретает неприятный запах и содержит ядовитый осадок.

71. Rp. Benzylpenicillini-kalii 125 000 ED  
Sol. Argenti nitratis 2% 100,0  
MDS. Для спринцевания

В прописи 71 под влиянием соли тяжелого металла — серебра — пенициллин разлагается и выпадает осадок.

Поскольку прописи растворов барбитуратов встречаются довольно часто, нужно иметь в виду следующие случаи:

72. Rp. Natrii bromidi 6,0  
Acidi nicotini 0,4  
Barbamyl 0,75  
Aq. destillatae 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

В кислых средах (рецепт 72) в осадок выпадает барбитал, а в сочетании с солями щелочноземельных металлов (рецепт 76) образуются еще более сложные осадки.

73. Rp. Barbitali-natrii 4,0  
 Calcii chloridi 10,0  
 Kalii bromidi 6,0  
 Aq. destillatae 200,0  
 MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Образуется обильный белый кристаллический осадок, состоящий из барбитала и гидрата окиси кальция. Вообще, кислоты и препараты, имеющие кислую реакцию, могут быть причиной появления осадков в растворах.

Следующие примеры дополняют наши представления об этой группе химических несовместимостей.

74. Rp. Sol. Natrii benzoatis 2% 100,0  
 Acidi hydrochloridi diluti 1,0  
 MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Выпадает белый кристаллический осадок бензойной кислоты, растворимость которой 1:400. Аналогичное явление происходит при сочетании салицилата натрия с соляной кислотой, бензоата натрия с аскорбиновой кислотой и т. п.

При назначении тиосульфата натрия с кислотами (хлористоводородной, аскорбиновой) обильно выделяется сера.

75. Rp. Natrii thiosulfatis  
 Acidi hydrochloridi diluti aa 25,0  
 Aq. destillatae 200,0  
 MDS. Наружное



Изменение цвета раствора в процессе его приготовления или хранения чаще всего вызывается окислительно-восстановительными процессами. Например, раствор по рецепту 76 в результате окисления резорцина, активно протекающего в щелочной среде, приобретает бурую окраску.

76. Rp. Resorcini  
 Antipyrini  
 Natrii hydrocarbonatis aa 3,0  
 Aq. destillatae 200,0  
 MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Изменения цвета можно ожидать и в растворе по рецепту № 77.

77. Rp. Antipyrini 4,0  
 Sol. Natrii nitritis 1,0:200,0  
 MDS. Внутреннее.

Раствор окрашивается в изумрудно-зеленый цвет — образуется нитрозо-антипирин.

Выше (рецепт 75) уже отмечалась возможность образования газообразных веществ и появления в связи с этим вредных свойств у лекарства.

В заключение, еще раз обращаем внимание на умение отличать подлинные нерациональности от прописей разумных, но требующих правильного технологического решения. Ограничимся двумя примерами:

78. Rp. Natrii tetraboratis 4,0  
 Cocaini hydrochloridi 0,5  
 Glycerini 50,0  
 Aq. destillatae 150,0  
 MDS. Полоскание для горла

Наличие в прописи глицерина изменяет первое представление о несовместимости натрия тетрабората и кокаина гидрохлорида. За счет образования глицериноборной кислоты рН раствора сдвинется до 6,4, что обеспечит устойчивость кокаина. Необходимо растворить натрия тетраборат в теплом глицерине, разбавить большей частью воды, после чего прибавить раствор кокаина в остатке воды.

В прописи 79 применяют прием перевода нерастворимого вещества в растворимое:

79. Rp. Kalii iodidi 0,3  
Iodi 0,06.  
Natrii hydrocarbonatis 0,6  
Osarsoli 1,5  
Glycerini 1,5 —  
Aq. destillatae aa 15,0  
MDS. Для тампонов

Осарсол нерастворим в воде, но можно выйти из затруднения, используя его способность растворяться в растворах щелочей, карбонатов и гидрокарбонатов щелочных металлов. Для этого гидрокарбонат натрия растворяют в воде и понемногу добавляют осарсол при постепенном взбалтывании. Йод и калия йодид растворяют в 3—4 каплях воды в ступке, смешивают с глицерином, после чего добавляют раствор осарсола.

#### РАСТВОРЫ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Номенклатура растворов, изготавливаемых в заводских условиях, ограничена и включает лишь прописи массового применения, пригодные для длительного хранения. Технология их производства сводится к простейшим операциям — растворению или смешиванию.

В условиях укрупненного производства эти операции проводятся в емкостях с мешалками, в случае необходимости — при подогревании растворителя (глицерин, масла). Фильтрование осуществляется с помощью фильтров, работающих большей частью под давлением (фильтр-прессы, друк-фильтр). Приготовленные растворы расфасовываются в склянки мелкой емкости (до 50 мл).

#### Водные растворы

**Антиформин** (Antiforminum). Смесь равных частей 20% раствора натрия гипохлорида и 15% раствора едкого натра применяется как дезинфицирующее средство для лечения гингивитов и язвенных стоматитов, а также для обеззараживания зараженного материала в лабораторной практике.

**Йодонат** (Jodonatum). Водный раствор комплекса ПАВ с йодом, которого в препарате содержится около 3%. Жидкость темно-коричневого цвета со слабым запахом йода. Смешивается с водой во всех соотношениях. Препарат обладает высокой бактерицидной активностью, что обеспечивается не только содержанием йода, но и поверхностно-активного носителя. Йодонат применяют в качестве антисептика для обеззараживания кожи операционного поля, но для обработки рук хирурга его не используют (возможно раздражение). Йодонат является заменителем спиртового раствора йода. Применяют наружно как антисептическое, раздражающее и отвлекающее средство при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек. Как отвлекающее средство назначают также при миозите, невралгиях.

## Спиртовые растворы

Номенклатура применяемых спиртовых растворов значительна, хотя в ГФХ включены только прописи спиртовых растворов йода. К спиртовым растворам относятся также «медицинские спирты», которые в старых руководствах необоснованно рассматривались отдельно.

**Спиртовые растворы йода 10 и 5% (*Solutio Iodi spirituosа 10 et 5%.* *Tinctura Iodi 10 et 5%*)** называть «настойкой» спиртовой раствор йода неправильно. Этот препарат был включен в число настоек только вследствие внешнего сходства с ними (темная окраска).

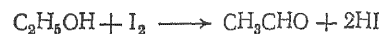
Спиртовой раствор йода 10%. Приготавливается путем растворения кристаллического йода в 95% спирте в весообъемном измерении. Растворимость йода в 95% спирте при температуре 18—20° около 1:13,5.

В керамический или стеклянный сосуд достаточной емкости наливают вначале спирт в несколько меньшем количестве, чем следует по расчету. Отвешенное количество кристаллического йода помещают в двухслойный марлевый тщательно промытый мешок, который погружают в сосуд со спиртом так, чтобы спирт прикрыл его наполовину. Проникающий в мешок спирт растворяет йод, раствор которого как более тяжелый опускается на дно сосуда, уступая место вначале чистому растворителю, а затем раствору с меньшей концентрацией йода. Конвекционное движение жидкости происходит до тех пор, пока из мешочка не будет полностью извлечен йод и концентрация его будет одинаковой на разных горизонтах. Такой способ обеспечивает быстрое растворение йода и выгоден тем, что раствор йода не нужно фильтровать, так как случайные механические примеси остаются в марлевом мешке. К полученному раствору добавляют спирт до требуемого общего объема (промывая им марлевый мешок). 10% спиртовой раствор йода может быть получен также путем растворения йода в спирте при перемешивании. Растворение проводят в закрывающемся чугуно-эмалированном котле с мешалкой, которую включают на 30 мин. Перемешивание может быть проведено также с помощью весла из дерева или дюралюминия. Раствору дают отстояться в течение 24 ч, после чего фильтруют, применяя вакуум, через тройной слой марли с ватой, натянутой на стеклянную воронку (фильтр-грибок), в стеклянные тарированные баллоны. Приготавливать настойку йода необходимо в отдельных, хорошо вентилируемых помещениях. Применяются меры личной предосторожности: респираторы, резиновые перчатки.

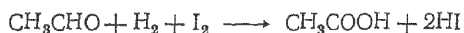
10% спиртовой раствор йода представляет собой жидкость темного бурого цвета, в тонких слоях — прозрачную. Обладает характерным свойственным йоду запахом. Улетучивается даже при комнатной температуре. Содержание йода колеблется в пределах 9,5—10,5%.

Содержание йодистоводородной кислоты не должно быть выше установленного предела: 0,3 мл 0,1 н. раствора едкого натра на 2 мл настойки. 10% спиртовой раствор приготавливают на срок не более 1 мес и хранят в склянках оранжевого стекла с притертыми пробками в защищенном от света месте. Температура в хранилище должна быть не ниже 0°С, так как иначе начнет выпадать йод. Растворимость йода в таком порядке, при 0°С — 9,90%, при 10°С — 8,90%, при —20°С — 7,68%, при —30°С — 6,93% (весовых).

Ограничение в сроках хранения вызвано тем, что 10% спиртовой раствор йода является нестойким препаратом. Он представляет собой раствор сильного окислителя в веществе, легко поддающемся окислению. В результате йод и спирт реагируют друг с другом, образуя йодистый этил и йодистоводородную кислоту:



Количество свободного йода в растворе начинает уменьшаться. Со временем этот процесс прогрессирует, и к концу года падение содержания йода может быть весьма значительным (до 25%). Одновременно в растворе протекает ряд других реакций, в результате которых образуется уксусная кислота и уксусно-этиловый эфир:



Спиртовой раствор йода 5%. Для приготовления этого раствора берут 50 весовых частей йода кристаллического, 20 весовых частей калия йодида, воды и спирта 95% поровну до 1000 объемных частей. В чугунно-эмалированный бак с мешалкой загружают кристаллический йод, калия йодид и двойное количество (по отношению к калию йодиду) воды. В концентрированном растворе калия йодида растворяется значительное количество йода, особенно если смесь перемешивать. Затем приливают примерно  $\frac{1}{5}$  часть следуемого по расчету количества спирта и жидкость перемешивают в течение 15 мин до полного растворения йода. После этого приливают весь остальной спирт, а потом — небольшими порциями воду в равном со спиртом количестве, не прекращая перемешивания. Раствору дают отстояться, после чего фильтруют его под вакуумом с помощью фильтр-грибка. Можно получить 5% раствор йода и по методу подвешивания марлевого мешка с йодом в концентрированном растворе калия йодида. После растворения йода добавляют смесь спирта и воды, промывая ею марлевый мешок.

5% спиртовой раствор йода представляет собой темную красно-бурюю жидкость, прозрачную в тонких слоях, обладающую характерным, свойственным йоду запахом. Содержание йода 4,9—5,2%, калия йодида — 1,9—2,1%, спирта не менее 46%. Препарат сохраняют в склянках оранжевого стекла с притертыми пробками, в защищенном от света месте. 5% спиртовой раствор йода применяют наружно как раздражающее, антисептическое и отвлекающее средство при воспалительных и других заболеваниях кожи и слизистых оболочек, для делюизитажа, а также внутрь по 1—5 капель на прием (с молоком) для профилактики артериосклероза. Если в рецепте не указана концентрация, отпускается 5% спиртовой раствор йода.

**Нашатырно-анисовые капли** (Liquor Ammonii anisatus). Представляет собой спиртоаммиачный раствор анисового эфирного масла. Вначале в 850 объемных частях 90% спирта растворяют 28,1 весовой части анисового эфирного масла, после чего прибавляют 150 объемных частей 10% раствора аммиака и быстро фильтруют. Технические условия: эфирного масла 2,7—3%, аммиака 1,42—1,58%; плотность не более 0,875. Препарат сохраняют при комнатной температуре. На холоду выпадает анетол в виде игольчатых кристаллов. Капли входят в состав разнообразных микстур, а также в грудной эликсир.

**Спиртовые растворы других веществ** (медицинские спирты). Технология других применяемых спиртовых растворов, подобно йодной настойке, сводится к обычному растворению лекарственных веществ (камфора, эфирные масла, ментол, муравьиная кислота и т. д.) в спирте соответствующей крепости.

**Камфорный спирт** (Spiritus camphoratus). Состав: камфоры 1 часть, спирта 90% 7 частей, воды 2 части. Вначале растворяют камфору в спирте, после чего при помешивании добавляют воду. На примере камфорного спирта нетрудно заметить стремление к максимальной экономии спирта (часть его заменяется водой). Этого же принципа

придерживаются и при приготовлении салицилового и борного спирта. Камфорный спирт находит широкое применение в качестве раздражающего средства. Входит в состав более сложных галеновых препаратов.

**Муравьиный спирт** (*Spiritus acidi formicici*). 1 часть муравьиной кислоты, содержащей 25%  $\text{HCOOH}$ , растворяют в 19 частях 70% спирта (смешивают под тягой). Применяют как раздражающее средство в виде растираний.

**Лавандовый спирт** (*Spiritus Lavandulae*). 1 часть лавандового эфирного масла растворяют вначале в 25 частях 95% спирта, а затем доводят до 100 частей 70% спиртом. Ароматический и бактерицидный компонент растираний.

**Ментоловый спирт** (*Spiritus Mentoli 1 et 2%*). 1 или 2 части ментола растворяют в 99 или 98 частях 90% спирта. Применяют наружно как местное раздражающее и обезболивающее средство.

**Салициловый спирт** (*Spiritus acidi salicylici*). 1 часть салициловой кислоты растворяют в 66 частях 95% спирта, затем при помешивании частями добавляют 33 части воды. Применяют наружно при невралгических болях.

**Борный спирт** (*Spiritus acidi borici*). 3 части борной кислоты растворяют в 66 частях 95% спирта, затем добавляют 31 часть воды. Применяют наружно как антисептическое средство.

Фармацевтическими фабриками выпускаются в значительных количествах также спиртовые растворы:

**Бриллиантового зеленого** (*Sol. Viridis nitentis*) 1 и 2% растворы в 60% спирте. Антисептическое средство (наружное).

**Метиленового синего** (*Sol. Methyleni coerulei spirituosaе*) 1% раствор в 90% спирте. Антисептическое средство (наружное).

**Этакридина лактата** (*Sol. Aethacridini lactatis*) 0,1% раствор в 90% спирте. Антисептическое средство, применяемое в хирургии, гинекологии, урологии, офтальмологии, дерматологии, оториноларингологии.

## Глицериновые растворы

**Бороглицерин** (*Boroglycerini*). 1% раствор борной кислоты в глицерине. Растворяют при нагревании (40—50°C).

**Ихтиол-глицерин** (*Ichthyol-glycerinum*). 1% раствор ихтиола в глицерине. Смешивают при нагревании (40—50°C).

**Карбол-глицерин** (*Carbol-glycerinum*). 8 и 5% раствор жидкого фенола в глицерине. Смешивают при нагревании (40—50°C).

**Раствор Люголя с глицерином** (*Sol. Lugoli cum glycerino*). Состав: йода чистого 1 часть, калия йодида 2 части, глицерина 94 части, воды 3 части. В концентрированном водном растворе калия йодида растворяют йод, после чего примешивают глицерин.

## Масляные растворы

**Камфорное масло для наружного применения** (*Oleum camphoratum ad usum externum*). Правильнее называть *Solutio Camphorae oleosae ad usum externum*. Мелкие кусочки камфоры растворяют в подогретом до 40°C подсолнечном масле и теплый раствор фильтруют через сухой фильтр. Раствор готовят в весообъемных процентах: в 100 объемных частях масла находится 10 весовых частей камфоры. Растворение производят в эмалированном закрывающемся котле с паровой рубашкой и мешалкой. Раствор желтого цвета, прозрачный, с сильным



запахом камфоры. Содержание ее 10,5—11,2%. Входит в состав многих прописей линиментов.

**Ментоловое масло** (*Oleum Mentholi*). 1 и 2% растворы ментола в вазелиновом масле. Ментол растворяют в подогретом вазелиновом масле.

**Хлорэтон для ингаляции** (*Chloretonium pro inhacionae*). Состав: хлорэтона, ментола, камфоры и эвкалиптового масла по 1 части, вазелинового масла 96 частей. Хлорэтон, ментол и камфору растворяют в теплом (45—50 °C) вазелиновом масле, после чего добавляют эвкалиптовое масло.

## ГЛАВА 33

### РАСТВОРЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

#### ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ СВОЙСТВА

Высокомолекулярными соединениями (ВМС) называются вещества с молекулярной массой от нескольких тысяч до миллиона и более. Молекулы этих соединений — гигантские образования, состоящие из сотен и даже тысяч отдельных атомов, связанных друг с другом силами главных валентностей. Молекулы ВМС обычно имеют линейное, нитевидное строение, т. е. резко анизодиаметричны. Например, длина молекулы целлюлозы может достигать 400—500 нм, в то время как в поперечнике она всего 0,3—0,5 нм. Поскольку поперечник молекул указанных соединений значительно меньше 1 нм, они, будучи приведены в соприкосновение с соответствующим растворителем, образуют истинные (молекулярные) растворы.

Из-за больших размеров молекул этих соединений диффузия в их растворах, естественно, протекает медленно. По этой же причине они неспособны проникать через полупроницаемые мембраны. Эти особенности растворов ВМС сближают их с коллоидными растворами, но не дают оснований ставить между ними знак равенства.

Огромные размеры молекул являются причиной значительного своеобразия свойств и поведения растворов указанных соединений. Несмотря на то что макромолекулы не обнаруживаются в ультрамикроскопе, эти растворы обладают способностью светорассеяния, приводящей к опалесценции или некоторой мутности раствора. Растворы ВМС не подчиняются закону Вант-Гоффа и характеризуются небольшим по абсолютной величине, но аномально высоким осмотическим давлением. Такие растворы отличаются высокой вязкостью и способностью к тиксотропии. Последнее свойство говорит о том, что они должны быть отнесены к структурированным системам.

Растворению такого соединения предшествует его набухание. Это явление характерно для всех ВМС и никогда не наблюдается у низкомолекулярных веществ. Набухание заключается в следующем: молекулы низкомолекулярной жидкости-растворителя проникают в погруженное в нее ВМС, заполняя свободные пространства между макромолекулами. Это вполне возможно, так как цепочки макромолекул «упакованы» неплотно. Проникнув вначале благодаря капиллярным силам, растворитель дальше начинает поступать внутрь набухающего тела уже в нарастающем количестве благодаря гидратации полярных групп указанных соединений. Основное значение гидратации заключается в ослаблении межмолекулярных связей, разрыхлении этих соединений. Образующиеся просветы заполняются новыми молекулами растворителя. Раздвиганию звеньев и цепей макромолекул способствуют и осмотические явления, протекающие одновременно с гидратацией полярных групп высокомолекулярных соединений.

После того как будут разрушены связи между макромолекулами, т. е. когда нити их будут достаточно отодвинуты друг от друга, макромолекулы, получив способность к тепловому движению, начинают медленно диффундировать в фазу растворителя. Набухание переходит в растворение.

Процесс набухания указанных соединений нужно рассматривать как протекающий в две стадии. Первая стадия (сольватация — гидратация) сопровождается выделением тепла, т. е. убылью свободной энергии, и объемным сжатием (объем набухшего соединения оказывается меньше, чем суммарный объем его и поглощенного растворителя). Во второй стадии набухания жидкость поглощается без выделения тепла. Растворитель просто диффузно всасывается в петли сетки, образуемой спутанными нитями макромолекул. В этой стадии происходит поглощение большого количества растворителя, а в связи с этим и весьма значительное (в 10—15 раз) увеличение объема набухающего ВМС.

Набухание такого соединения не всегда заканчивается его растворением. Набухание может быть неограниченным и ограниченным. Неограниченное набухание заканчивается растворением: соединение сначала поглощает растворитель, а затем при той же температуре переходит в раствор. При ограниченном набухании высокомолекулярное соединение поглощает растворитель, а само в ней не растворяется, сколько бы времени оно ни находилось в контакте. Ограниченное набухание такого соединения всегда заканчивается образованием эластического геля (студня).

Набухание высокомолекулярных соединений носит избирательный характер. Они набухают лишь в жидкостях, которые близки им по химическому строению. Так, указанные соединения, имеющие полярные группы, набухают в полярных растворителях, а углеводородные — только в неполярных жидкостях (бензин, бензол и т. п.).

В аптечной практике растворы подобных соединений встречаются повседневно. Большей частью это растворы природных ВМС (животные и растительные белки, крахмал, пектины, камеди, растительные слизи и т. д.). Эти соединения в разнообразных сочетаниях содержатся в экстракционных галеновых препаратах (настойки, экстракты), которые вводятся в разнообразные микстуры.

### **Растворы неограниченно набухающих высокомолекулярных соединений**

**Микстуры с пепсином.** Фермент пепсин является специфическим белком, молекулярная масса которого 35 000. Это высокогидрофильное вещество, хорошо растворимое в воде, в связи с чем сам процесс растворения препарата не вызывает затруднений. Особенностью технологии микстур с пепсином является лишь соблюдение последовательности смешения компонентов микстуры. Разберем одну из прописей (рецепт 80).

80. Rp. Pepsini 4,0  
Acidi hydrochlorici diluti 3,0  
Aq. destill. 200,0  
MDS. По 1 столовой ложке во время еды

Необходимо во всех случаях вначале добавлять к воде хлористоводородную кислоту и только после этого в подкисленной воде растворять пепсин. В случае использования бюреточной системы в склянку для отпуска отмеривают 173 мл воды и 30 мл раствора хлористоводородной кислоты 1:10. В подкисленной воде растворяют 4 г пепсина. Объем микстуры при прибавлении 4 г пепсина увеличивается в пределах допустимых отклонений. Встречающийся иногда прием предварительного

растворения пепсина в хлористоводородной кислоте неверен, так как при содержании 8% хлористого водорода кислота в значительной части инактивирует фермент. Микстуры с пепсином имеют вид опалесцирующей жидкости, иногда содержащей взвешенные частички примеси нерастворимых белков. Она может быть процежена, но в этом нет особой необходимости.

**Растворы камедей.** Растворы камедей (гуммиарабика, трагаканта, вишневой камеди и др.) относятся к жидким лекарственным формам, объединяемым общим названием слизи (mucilagines). Для них характерны свойственная ВМС высокая вязкость и благодаря этому высокие обволакивающие свойства.

**Слизь аравийской камеди — Mucilago Gummi arabici** (была официальна до ГФХ) готовят в соотношении 1:3. Для получения растворов, свободных от механических примесей (в большем или меньшем количестве всегда вкрапленных в кусочки гуммиарабика), применяют следующий способ растворения: навеску камеди помещают в марлевый мешочек и подвешивают в баночке, заполненной водой. По мере растворения раствор камеди как более тяжелый опускается на дно банки, процеживаясь при этом, а в мешочек поступает новая порция растворителя. В теплом помещении слизь легко сбрасывается и прокисает. Приготавливается на непродолжительное время. Слизь трагаканта — Mucilago Tragacathae (была официальна до ГФХ) готовят в концентрации 1:100. Для образования устойчивого раствора необходимо 20% прописанного количества трагаканта заменить аравийской камедью. Макромолекулы ее меньше макромолекул трагаканта, поэтому будут скорее набухать и, растворяясь, распределяться между молекулами трагаканта, упрощая тем самым структуру системы.

81. Rp. Mucilago Tragacanthae 100,0  
DS. Внутреннее

По рецепту 81 0,8 г трагаканта и 0,2 г гуммиарабика растирают совместно до получения однородного порошка. После этого приливают приблизительно 50 мл воды и продолжают растирать до получения однообразной массы, которую затем постепенно разбавляют остатком воды. Растирание способствует более быстрому набуханию камедей и гомогенизации раствора благодаря тиксотропным явлениям.

**Микстуры с экстрактами.** В составе экстрактов, в особенности густых и сухих, находятся в большем или меньшем количестве слизистые и камедистые вещества, растительные белки, клейстеризованный крахмал.

82. Rp. Ammonii chloridi —  
Extr. Glycyrrhizae spissi aa 4,0  
Aq. destill. 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3—4 раза в день

Хлорид аммония растворяют в половинном количестве воды и фильтруют. Другую часть воды используют для растворения густого солодкового экстракта. Для этого прописанное количество густого экстракта отвешивают на кусочки фильтровальной бумаги и прилепляют его к закругленной части пестика бумагой вверх. Последнюю отделяют от экстракта, смачивая ее снаружи водой или спиртом. После этого экстракт смешивают в ступке сначала с небольшим количеством горячей воды, затем добавляют постепенно новые порции воды до полного растворения экстракта и сливают раствор из ступки в склянку с раствором хлорида аммония, несколько раз ополаскивая ступку остатком растворителя.

83. Rp. Sol. Calcii chloridi 10%, 200,0  
Aethylmorphini hydrochloridi 0,2  
Extr. Belladonnae spissi 0,15  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Если исходить из сухого экстракта красавки, то двойное его количество растирают в ступке с водой до полного растворения и примешивают к заранее приготовленной солевой части микстуры, многократно обмывая ступку. В этом случае удобно применять раствор экстракта красавки 1:2 (*Extractum Belladonnae solutum*). Его добавляют к раствору солей в двойном количестве по сравнению с прописанным<sup>1</sup>.

### Растворы ограниченно набухающих высокомолекулярных соединений

**Растворы желатина.** Растворы желатина прописывают в высоких концентрациях (рецепты 84 и 85) для остановки кровотечений (желудочных, кишечных, легочных и гемофилии). Желатин содержит соли кальция, чем, вероятно, обусловлена его способность повышать свертываемость крови. Желатин — ограниченно набухающее ВМС белковой природы. Благодаря наличию химических связей — «мостиков» цепи макромолекул желатина «сшиваются» между собой, лишаясь возможности оторваться друг от друга и перейти в раствор. В результате набухание приводит к образованию упругого студня.

Однако студень можно перевести в раствор, если нагреть растворитель, в который он погружен. Студни при этом легко плавятся и неограниченно смешиваются с растворителем. Нагревание активизирует тепловое движение макромолекул и ослабляет связи между ними и их звеньями.

84. Rp. Gelatinae medicinalis 10,0  
Aq. destill. 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке через 1—2 ч (при желудочных кровотечениях)

Медицинский желатин нарезают на мелкие кусочки, заливают в фарфоровой чашке 1—5-кратным количеством воды и дают набухнуть обычно (1—2 ч). После этого добавляют остальное количество воды и нагревают на водяной бане при 40—50°C. При помешивании желатин легко переходит в раствор.

85. Rp. Gelatinae medicinalis 10,0  
Aq. destill. 100,0  
MDS. На 2 клизмы в теплом виде

По рецепту 85 вследствие высокого содержания желатина раствор при охлаждении застудневает. Перед приемом лекарства склянку погружают в теплую воду. Под влиянием тепла каркас студня разрушается и опять образуется легкоподвижная жидкость.

**Растворы крахмала или клейстера** (иногда неправильно называемые отварами) готовят из официальных видов крахмала.

86. Rp. Mucilago Amyli Triticici 100,0  
Natrii bromidi 2,0  
MDS. На 2 клизмы

<sup>1</sup> Растворы густых экстрактов готовят по следующей прописи: 100 г густого экстракта растворяют в смеси из 60 г воды, 10 г спирта и 30 г глицерина. Срок использования 15 дней.

Обычно прописывают 2% слизь крахмала. Вначале крахмал смешивают с 8 мл холодной воды. Полученную тонкую взвесь выливают в 90 мл кипящей воды и доводят до кипения при помешивании. При таком способе приготовления образование комков исключается.

#### СЛУЧАИ НЕСОВМЕСТИМЫХ СОЧЕТАНИЙ В ПРОПИСЯХ РАСТВОРОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Растворы ВМС, как видно из приведенных выше рецептов, большей частью прописывают в сочетании с разными лекарственными веществами. Однако подобные микстуры далеко не безразличны к «добавкам», поэтому нужно каждый раз учитывать их совместимость. Так, из большинства галеновых препаратов в числе других веществ спиртом попутно извлекаются разной природы ВМС, находящиеся в состоянии растворов.

Так, даже небольшое добавление нейтральных электролитов к водным растворам указанных соединений может вызывать помутнение растворов и изменение их вязкости. Это происходит вследствие химического взаимодействия отдельных групп этих соединений с ионами электролита. Последние, кроме того, способствуют ассоциации и структурированию в указанных растворах. Все это внешне напоминает скрытую коагуляцию типичных коллоидов.

Если же к водным растворам ВМС будут добавлены большие количества нейтральных электролитов, то явление приобретает более глубокий характер — произойдет высаливание этих соединений. Высаливание вызывается тем, что ионы добавляемых нейтральных солей, гидратируясь, отнимают воду у молекул указанных соединений. Чем выше гидратированность ионов, тем сильнее их высаливающее действие. Например, в прописи 87 уже при разбавлении водой появляется муть (смена растворителя), а под влиянием электролита кальция хлорида образуется хлопьевидный смолистого вида осадок, прилипающий к стенкам склянки.

87. Rp. Sol. Calci chloridi 5% 180,0  
Ext. Polygoni hydropiperis fluidi 20,0  
MDS. Через 1 ч по столовой ложке

Однако чаще воздействие коагулирующего агента не бывает столь резким. В частности, в наших примерах (рецепты 82, 83) не исключена возможность коагуляции, поскольку анион  $\text{Cl}^-$  обладает относительно сильным высаливающим свойством; оно начинает наблюдаться обычно на 2-й день. Однако хлопьевидная муть при взбалтывании микстур легко диспергируется.

Дегидратация растворенного соединения, а следовательно, и высаливание его могут быть вызваны и неионизированными веществами, например спиртом. Высаливающие действуют также концентрированные растворы сахара (сиропы). Эти вещества гидратируются за счет макромолекул. Растворитель, затраченный на их гидратацию, уже теряет способность участвовать в растворении первоначально растворенного ВМС.

#### ГЛАВА 34

### КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ (SOLUTIONES COLLOIDALES)

#### СВОЙСТВА КОЛЛОИДНЫХ СИСТЕМ

Одной из важнейших особенностей коллоидных<sup>1</sup> растворов, или золей, является их ультрамикроретерогенность. В типичных коллоидных системах каждая коллоидная частица представляет собой агрегат атомов

<sup>1</sup> Греч. kolla — клей и eidos — вид.

и молекул, отделенных от интермицеллярной жидкости физической поверхностью раздела. Поперечник частиц дисперсной фазы в коллоидных системах лежит в пределах 1 нм — 0,1 мкм (100 нм). Другая важнейшая особенность коллоидных растворов заключается в их агрегативной и термодинамической неустойчивости. Коллоидные растворы могут быть устойчивы только тогда, когда в них присутствует третий компонент — стабилизатор, который, адсорбируясь на поверхности раздела частица — среда, предотвращает их коагуляцию. Устойчивость коллоидных систем улучшается также за счет возникновения вокруг частиц сольватных слоев из молекул растворителя.

Поскольку коллоидные растворы являются неравновесными системами, они не обладают свойством обратимости. Если водный коллоидный раствор выпарить и добавить воды, но вновь коллоидного раствора не получится. В отличие от истинных растворов свойства коллоидных растворов со временем изменяются, растворы «стареют».

Частицы дисперсной фазы коллоидных растворов невидимы в обыкновенном микроскопе и обнаруживаются в ультрамикроскопе. Поскольку поперечник частиц достаточно велик, свет не может проходить через них и подвергается рассеиванию. Благодаря этому коллоидные растворы в отраженном свете всегда опалесцирующие или мутные.

Благодаря большим размерам частиц диффузионные процессы в коллоидных растворах выражены слабо. Поперечник коллоидных частиц значительно меньше пор обычных фильтров (4—120 мкм), поэтому коллоидные растворы можно фильтровать, если нет опасения адсорбции частиц фильтрующими перегородками. Через полупроницаемую мембрану коллоидные частицы не проходят.

В связи с тем что коллоидные частицы обычно на несколько порядков больше молекул, число частиц в единице объема коллоидного раствора в десятки и сотни тысяч раз меньше числа молекул в единице объема истинного раствора (конечно, при равных массовых концентрациях), поэтому осмотическое давление коллоидных растворов всегда очень мало.

Наконец, в результате предельно большой поверхности раздела между дисперсной фазой и дисперсионной средой в коллоидных растворах активно протекают поверхностные явления (см. курс коллоидной химии). В коллоидных системах каждая частица является не просто дисперсной частицей в виде полимолекулярного агрегата коллоидных размеров с определенными физическими свойствами (кинетическая подвижность, электрический заряд и т. д.), а весьма сложным образованием. Такое образование получило название мицеллы<sup>1</sup>.

В фармацевтической практике коллоидные растворы имеют ограниченное применение, что в значительной степени связано с их высокой лабильностью. Вследствие термодинамической неустойчивости в них самопроизвольно протекает коагуляция (слипание частиц), которая из скрытой стадии в результате продолжающейся агрегации частиц переходит в явную стадию с выпадением части или всего коллоидного вещества в осадок — коагулят. Коагуляция может произойти по самым разным причинам, иногда трудно установившим. Бесспорными факторами, вызывающими коагуляцию коллоидных растворов, являются электролиты (даже добавки незначительных количеств), изменение температуры и состава дисперсионной среды, механические воздействия, свет, электрический ток.

Практическое применение в фармации нашли пока только препараты так называемых защищенных коллоидов и некоторые коллоидные электролиты.

<sup>1</sup> Лат. *micella* — частица, крупинка.

Принцип «защиты» коллоидов заключается в сочетании коллоидно-раздробленного вещества, по своей природе гидрофобного, с высокомолекулярными веществами, обладающими высокими гидрофильными свойствами. Связь между гидрофобными и гидрофильными компонентами достигается за счет адсорбции высокомолекулярных соединений на коллоидных частицах. Эти соединения являются ПАВ. Адсорбируясь на коллоидных частицах, они резко уменьшают поверхностную энергию и тем самым способствуют агрегативной устойчивости коллоидной системы. В том же направлении действует и одновременно протекающая гидрофилизация поверхностей коллоидных частиц. Благодаря защите гидрофобных коллоидов макромолекулами указанных соединений они приобретают новые, очень ценные для практики свойства, а именно спонтанность растворения и обратимость (помимо устойчивости).

Коллоидная защита широко используется при получении коллоидных препаратов серебра — протаргола и колларгола.

**Растворы протаргола.** Протаргол (Protargolum) представляет собой коллоидный препарат окиси серебра, защищенный продуктами гидролиза белка. Содержание серебра в препарате 8—9%.

88. Rp. Sol. Protargoli 1% 100,0  
DS. Для промывания носовой полости

Протаргол насыпают тонким слоем на поверхность воды и оставляют в покое. При этом происходит постепенное набухание частичек протаргола на границе раздела с водой и пептизация. Раствор благодаря значительной плотности опускается на дно, давая воде доступ к препарату. При обычном взбалтывании протаргола образуется пена и протаргол всплывает в виде комочков.

Растворы протаргола для наружного применения процеживают. Фильтровать их через бумагу в принципе тоже можно, но при условии, если она беззольна. В противном случае зольные элементы бумаги, в особенности соли  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , вызовут коагуляцию протаргола, который является анионным коллоидом, и обусловят его потери на фильтре. Отпускают в склянке темного стекла.

**Растворы колларгола.** Колларгол (Argentum colloidalе) содержит не менее 70% серебра в виде окиси и до 30% белковых веществ.

89. Rp. Sol. Collargoli 2% 200,0  
DS. Для спринцеваний

В связи с медленным набуханием растворы колларгола готовят путем растирания его с небольшим количеством воды и последующим разбавлением остатком растворителя. Растворы колларгола по той же причине, что и растворы протаргола, процеживают через вату. Они светочувствительны.

**Растворы ихтиола.** Ихтиол — смесь сульфидов, сульфатов и сульфонов, получаемых из продуктов сухой перегонки битуминозных сланцев. Это сиропообразная жидкость, которая растворима в воде и частично в спирте.

90. Rp. Ichthyoli 3,0  
Aq. destill. 100,0  
MDS. Наружное

В выпарительной чашке ихтиол размешивают пестиком с небольшим количеством воды, а затем примешивают остальную воду. Процеживают через вату в склянку для отпуска.

Само название говорит о том, что в этих системах вещество находится только отчасти в коллоидном состоянии. Например, в растворе мыла имеются и свободные молекулы мыла и молекулы, сгруппированные в мицеллы, причем в зависимости от концентрации вещества и электролита и температуры процесс мицеллообразования обратим. К растворам мыла мы вернемся при описании мягких лекарственных форм. Здесь же рассмотрим растворы дубильных веществ, которые также являются полуколлоидами<sup>1</sup>.

91. Rp. Tannini —  
Glycerini aa 4,0  
Sol. Jodi spirituosae 10% 1,0  
Aq. destill. ad 30,0  
MDS. Для смазывания зева

Растворяют танин в 21 мл воды. Высокая концентрация раствора танина способствует ассоциированию его молекул. Раствор йода в фарфоровой чашке смешивают с глицерином. Полученную смесь разбавляют процеженным раствором танина.

#### СЛУЧАИ НЕСОВМЕСТИМЫХ СОЧЕТАНИЙ В ПРОПИСЯХ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ

Коллоидные растворы лекарственных веществ становятся нерационными как только нарушается их агрегативная устойчивость. Визуально нарушение агрегативной устойчивости проявляется коагуляцией. Агрегаты, образовавшиеся при смешении коллоидных частиц и достигшие достаточно больших размеров, — седиментируют или всплывают. Коагуляцию вызывают многие факторы (разные виды излучений, ультразвук, электрические разряды), но наибольшее влияние на ускорение коагуляции оказывает добавление химических соединений — электролитов — в коллоидную лекарственную систему.

Приведем несколько примеров.

92. Rp. Solutionis natrii chloridi 3% 100,0  
Ichthyoli 5,0  
MDS. Для тампонов

Под влиянием натрия хлорида происходит сначала скрытая коагуляция, которая через короткое время переходит в явную с образованием хлопьев. В случае прописывания ихтиола на изотоническом растворе натрия хлорида (0,9%) процесс останавливается на стадии скрытой коагуляции — раствор остается прозрачным.

Активно влияют на коллоидные растворы щелочнодействующие вещества, кислоты, водоотнимающие вещества и соединения, меняющие заряд частиц.

93. Rp. Solutionis Hexamethylenitetramini 40% 50,0  
Collargoli 1,0  
Sterillisetur  
MDS. Для промываний

Колларгол коагулирует под влиянием щелочнореагирующего гексаметилентетрамина.

<sup>1</sup> Термин «полуколлоиды», или «семиколлоиды», в настоящее время считается неудачным.



Капли необходимо рассматривать как разновидность растворов (истинных и коллоидных). Реже встречаются среди них тонкие суспензии (мути) и эмульсии. Их выделяют как самостоятельные лекарственные формы, ибо содержащиеся в них лекарственные вещества даны в такой концентрации, что для разового приема достаточно дозирования каплями.

Область применения капель как лекарственных форм очень широка. Назначают их как внутрь, так и наружно. Среди последних, которые количественно преобладают, различают капли глазные, носовые, ушные. Капли глазные требуют строгой асептики, поэтому рассматриваются вместе с инъекциями.

Капли занимают заметное место в экстермпоральной рецептуре аптек (до 15%). Широко применяемые прописи давно переведены на заводской конвейер.

#### КАПЛИ В АПТЕЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Капли прописывают обычно в количествах, не превышающих 10 мл. Малый объем отпускаемых капель вносит некоторые особенности в их технологию, главным образом в стадию фильтрования истинных растворов. Важно, чтобы после фильтрования концентрация раствора и его количество не уменьшились больше, чем это допускается нормами весовых отклонений, утвержденными Министерством здравоохранения СССР. Этого можно достигнуть, если при растворении не израсходовать сразу все количество растворителя, следуемое по прописи, а оставить примерно  $\frac{1}{3}$  часть, далее приготовленный раствор пропустить через предварительно промытый растворителем фильтр, после чего промыть фильтр оставленным количеством растворителя.

#### Капли для внутреннего употребления

Рецептура этой группы капель не столь разнообразна, как для наружного применения, поэтому можно ограничиться следующими примерами:

94. Rp. Sol. Plathyphyllini hydrotartaris 0,2% 10,0  
DS. По 10 капель перед едой 3 раза в день

Прописан раствор кристаллического вещества, легко растворимого в воде (1:10). С целью сохранения концентрации и общей массы раствора платифиллина гидротартрат можно растворить в 5—6 мл воды, процедить в склянку для отпуска через комочек (промытый водой) ваты и вытеснить раствор, удерживаемый ватой, недостающим до 10 мл количеством воды.

95. Rp. Liq. Kalii arsenicosis 4,0  
Tincturae Ferri pomati  
Tincturae Absinthii —  
Tincturae Strychni aa 7,0  
MDS. По 10 капель 3 раза в день

Для того чтобы камфора не выпала из фаулерова раствора мышьяка, нужно вначале смешать настойки полыни и чилибухи с фаулеровым раствором, а под конец прибавить настойку яблочнокислого железа. Лекарство в процеживании не нуждается.

## Капли для наружного применения

Капли особенно часто прописывают при лечении болезней глаз, а также при заболевании уха и носа. Встречаются также прописи, назначаемые при зубной боли. О приготовлении глазных капель, требующих асептики, будет сказано особо (см. главу 52).

При изготовлении ушных и носовых капель в качестве растворителей используются вода, спирт, глицерин, масло. В технологическом отношении здесь нет ничего нового. Представление о рецептуре этой группы можно составить по следующим прописям.

### Капли носовые (*Guttae rhinologicae. Rhinoguttae*)

96. Rp. Sol. Dicaini 0,25% 10,0  
Sol. Adrenalinii hydrochloridi 1 : 1000 gtt. XX  
MDS. В нос по 5 капель 2 раза в день

Растворимость дикаина 1 : 10. Вначале приготавливают 10 мл вполне прозрачного раствора с сохранением заданной концентрации, после чего к нему добавляют 20 капель раствора адреналина гидрохлорида. По изготовлении лекарство как содержащее вещество списка А (дикаин) опечатывают. На склянке должна быть этикетка «Обращаться с осторожностью».

97. Rp. Sol. Collargoli 1% 15,0  
DS. По 2—3 капли в каждую ноздрю 2—3 раза в день

Пример коллоидного раствора. Приготовление см. с. 421. Процеживания не требуется.

### Капли ушные (*Guttae otologicae. Otoguttae*)

98. Rp. Streptocidi solubilis 1,0  
Sp. aethylici  
Sol. Hydrogenii peroxidi aa 7,5  
MDS. Ушные капли

Стрептоцид растворяют в 90% спирте, при необходимости процеживают через кусочек ваты, смоченной спиртом, и добавляют 3% раствор перекиси водорода.

99. Rp. Phenoli puri 0,5  
Glycerini 10,0  
MDS. Ушные капли. По 10 капель 3 раза в день в теплом виде

Кристаллический фенол растворяют в глицерине в склянке для отпуска при нагревании (погружают в теплую воду). Смешиваемость хорошая. Процеживания не требуется.

В масляных каплях обычно применяют вазелиновое масло вследствие его нейтральности.

100. Rp. Mentholi 0,05  
Phenylis salicylatis 0,25  
Sol. Adrenalinii hydrochloridi 1 : 1000 gtt. XX  
Ol. Vaselini 10,0  
MDS. Капли в нос

Ментол и фенилсалицилат растворяют в теплом масле (40—50 °C) последовательно один за другим. Затем примешивают раствор адреналина гидрохлорида. Получается мутная жидкость (тонкая эмульсия), которую не процеживают.

## Капли зубные (Guttae odontalgicae. Odontaguttae)

Приведем пример часто встречающейся прописи зубных капель. Приготавливают их смешением компонентов в склянке для отпуска при нагревании (погружают в теплую воду). Образуется эвтектика.

101. Rp. Chlorali hydrati  
Camphorae aa 3,0  
Mentholi 0,3  
MDS. Зубные капли

## Случаи нерациональности в прописях капель

Поскольку капли являются разновидностью растворов, для них типичны те же случаи нерациональности.

Для иллюстрации нарушений растворимости приводим рецепты № 102—105.

102. Rp. Mentoli  
Camphorae  
Cocaini hydrochloridi aa 0,2  
Ol. Vaselini 30,0  
MDS. Капли для носа

Из прописанных лекарственных веществ нерастворим в вазелиновом масле кокаина гидрохлорид (список А).

103. Rp. Sol. Cocaini hydrochloridi 2% 10,0  
Sol. Adrenalinii hydrochloridi 0,1% gtt. X  
Mentholi 0,2  
MDS. Капли для носа

104. Rp. Mentoli 0,1  
Glycerini 10,0  
MDS. Капли для носа

Ментол нерастворим в воде, и его кристаллики вызовут сильнейшее раздражение слизистой оболочки. Вещества, нерастворимые в воде, обычно не растворимы и в глицерине.

105. Rp. Phenoli puri liquefacti 2,0  
Ol. Vaselini 20,0  
MDS. Капли для уха

Жидкий фенол, представляющий собой фенола гидрат, нерастворим в жидком парафине и остается в виде капель. Лекарство вызовет ожог барабанной перепонки. Следовало прописать кристаллический фенол (безводный) и растительное масло или жидкий парафин заменить глицерином.

Явления коагуляции имеют место в каплях, представляющих собой коллоидные растворы (рецепты 109, 110).

106. Rp. Solutionis Collargoli 3% 10,0  
Dimedroli 0,1  
MDS. Капли в нос

Коагуляцию могут вызывать соли алкалоидов и многие другие соединения. По прописи 109 коагуляция колларгола проходит быстро и энергично. Осадок грубодисперсный, особенно после стояния.

В качестве коагулянтов могут выступать также дегидратирующие вещества, такие, как спирт и различные сиропы.

Для капель для внутреннего применения более типичны случаи химических несовместимостей.

107. Rp. Sol. Aethylmorphini hydrochloridi 1% 10,0  
Codeini 0,15  
MDS. По 15 капель 2 раза в день

Под влиянием щелочнореагирующего кодеина — довольно сильного основания по сравнению с основаниями других алкалоидов — выпадает этилморфин. Раствор кодеина в данном лекарстве имеет pH 9,5.

108. Rp. Platyphyllini hydrotartratis 0,6  
Extr. Crataegi fluidi 50,0  
MDS. По 20 капель 3 раза в день

Дубильные вещества, содержащиеся в жидком экстракте боярышника, осадят танат платифиллина.

109. Rp. Adonisidi 15,0  
Liq. Kalii arsenitis 5,0  
MDS. По 15 капель 3 раза в день

При приготовлении лекарства сердечные гликозиды осаждаются калия арсенитом. Осадок образуется небольшой, плохо заметный, но ядовитый.

Осадки при взаимодействии сердечных гликозидов с солями алкалоидов образуются при сравнительно высокой концентрации их, чаще всего в каплях.

110. Rp. T-rae Convallariae 15,0  
T-rae Strophanti 5,0  
Coffeini 0,1  
Omnoponi 0,3  
MDS. По 10 капель 3 раза в день

Образуется бурый, аморфного вида ядовитый осадок.

Настойки прописи капель с пенициллином (рецепт 111) и адреналином (рецепт 112).

111. Rp. Sol. Ephedrini hydrochloridi 3% 20,0  
Zinci sulfatis 0,03  
Benzylpenicillini-kalii 20 000 ЕД  
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt. X  
MDS. Капли для носа

В этом лекарстве также происходит инаktivация пенициллина под влиянием тяжелого металла (цинка). Выпадает в осадок бензилпенициллиновая кислота.

Легко окисляются растворы адреналина, особенно в щелочной среде.

112. Rp. Sol. Adrenalini hydrochloridi 1 : 1000 1,0  
Sol. Hydrogenii peroxidi dilutae 15,0  
MDS. Капли в нос

Образуются бурые продукты распада адреналина.

#### КАПЛИ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Промышленностью выпускается значительное количество прописей капель различного «внутреннего» назначения («желудочные», для лечения стенокардии, истерии, успокаивающие кашель и т. д.).

Приводим состав некоторых капель по реестру (твердые вещества в частях, жидкие — в миллилитрах):

**Капли валериано-опийно-полынные** — *Guttae, tinct. Valerianae* (50), *Opii* (10) et *Absinthii* (40).

**Капли камфорно-валериановые** — *Guttae tinct. Valerianae* (90) cum *Camphora* (10).

**Капли ландышево-валериановые** — *Guttae tinct. Convallariae* (50) et *Valerianae* (50)

**Капли ландышево-валериановые с адонизидом** — *Guttae tinct. Convallariae* (10) et *Valerianae* (10) cum *Adonisido* (10).

**Капли ландышево-валериановые с адонизидом и бромидом натрия** — *Guttae tinct. Convallariae* (10) et *Valerianae* (10) cum *Adonisido* (5) et *Natrio bromido* (4).

**Капли ландышево-валериановые с бромидом натрия** — *Guttae tinct. Convallariae* (45) et *Valerianae* (45) cum *Natrio bromido* (10).

**Капли ландышево-пустырниковые** — *Guttae tinct. Convallariae* (50) et *Leonuri* (50).

**Капли строфанта-валериановые** — *Guttae tinct. Strophanthi* (5) et *Valerianae* (10).

**Капли Зеленина** (*Guttae Zelenini*) — *Guttae tinct. Valerianae* (10), *Belladonnae* (5) et *Convallariae* (10) cum *Mentholo* (0,2).

**Валокормид** (*Valocormidum*) — *Guttae tinct. Valerianae* (10), *Belladonnae* (5), *Convallariae* (10) et *Aquae* (3) cum *Natrio bromido* (4) et *Mentholo* (0,25).

Из прописей капель для носа массовой являются капли нафтизина — 2-нафтил-1-метил-имидазолина нитрата. По сравнению с адреналином это средство оказывает более продолжительное сосудосуживающее действие. Применяется нафтизин для лечения острых и хронических ринитов, ларингитов, для остановки носовых кровотечений. Капли нафтизина (*Naphthyzinum*) представляют собой водные растворы (0,025%; 0,05% и 0,1%) или эмульсии типа М/В (0,05% и 0,1%). Аналогичный чехословацкий препарат известен под названием «Санорин».

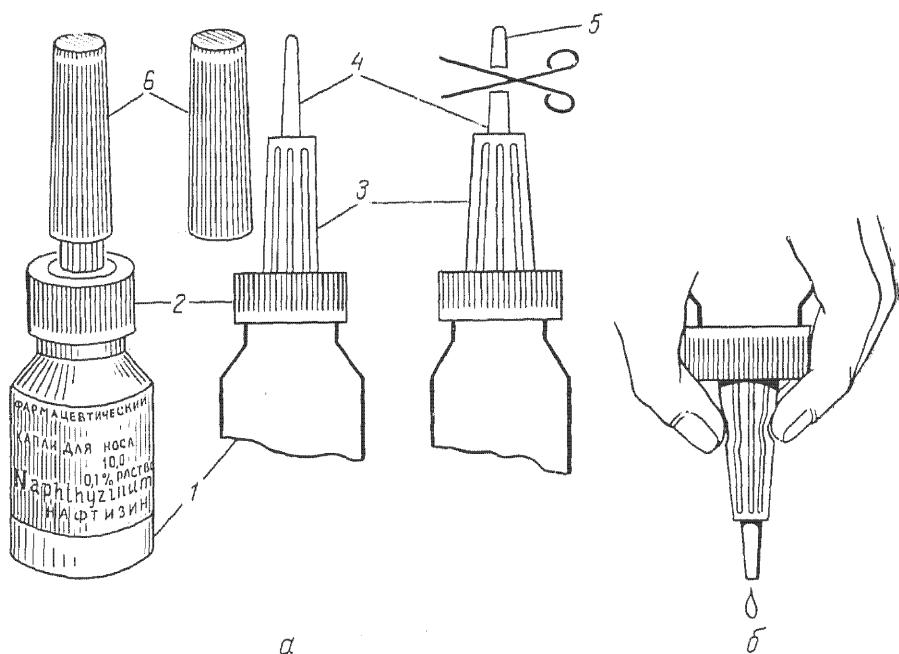


Рис. 158. Капельница для носовых и ушных капель. Объяснение в тексте.

Из зубных капель промышленностью выпускаются:

**Капли «Дента»** (Guttae «Denta»). Состав: хлоралгидрата и камфоры по 33 $\frac{1}{3}$  части, спирта 96% до 100 мл.

**Капли зубные** (Guttae odontologicae). Состав: 3,1 части льняного масла, 6,4 части камфоры и 90,5 части настойки валерианы.

#### УПАКОВКА КАПЕЛЬ

Капли аптечного и заводского производства отпускаются в склянках (белого и светозащитного стекла) с приложением пипеток или в специальных склянках капельницах. Последние по способу откапывания весьма разнообразны.

На рис. 158 приведена одна из удачных конструкций капельницы. Навинчивающаяся на склянку 1 пробка 2 переходит в трубку 3, которая заканчивается каплемером 4 с выпускным отверстием, имеющим внутренний диаметр около 0,6 мм. До пользования верхушка каплемера оттянута в запаянный капилляр 5. Трубка каплемера закрывается плотно прилегающей крышкой 6. Весь дозирующий узел (пробка, трубка, каплемер, крышка) изготовлен из пластической массы. Перед употреблением снимают крышку, с помощью ножниц вскрывают каплемер (т. е. срезают капилляр под самое основание), капельницу переворачивают (рис. 158, б) и, слегка нажимая на трубку, через отверстие каплемера откапывают нужное количество капель.

#### ГЛАВА 36

### ЭМУЛЬСИИ (EMULSA). ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ (EMULSA AD USUM INTERNUM)

#### ТИПЫ ЭМУЛЬСИИ

Эмульсиями называются микрогетерогенные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда образована жидкостями, взаимно нерастворимыми или весьма мало растворимыми друг в друге. Эмульсии являются грубодисперсными системами. Размер частиц (капелек) в них обычно колеблется в пределах от 1 до 50 мкм. Однако могут быть приготовлены и высокодисперсные эмульсии. Наибольшее практическое значение имеют эмульсии, в которых одна фаза является водой, а другая — маслом. Понятие «масло» условное, ибо эта фаза может быть образована как истинными жидкими жирами или минеральными маслами, так и другими неполярными жидкостями, в химическом отношении ничего общего не имеющими ни с жирами, ни с минеральными маслами (бензол и т. п.). Подобного рода жидкости в состоянии образовывать два типа эмульсий:

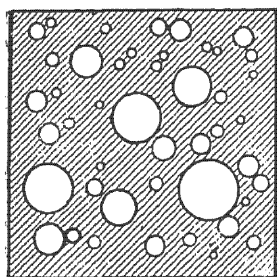
Дисперсная фаза	Дисперсионная среда	Типы и названия эмульсий
Масло	Вода	Масло в воде (сокращенно М/В — эмульсии первого рода (прямые))
Вода	Масло	Вода в масле (В/М) — эмульсии второго рода (обратные)

На рис. 159 схематически изображены обе системы эмульсий; участок, обозначающий воду, заштрихован.

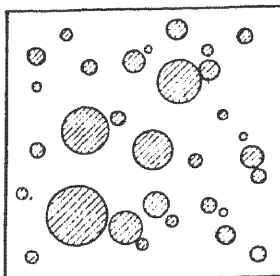
Тип эмульсии можно установить одним из следующих методов.

**Метод парафиновой пластинки.** При нанесении испытуемой капли на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина, капля растекается, если дисперсионной средой служит масло (эмульсия В/М), и не растекается, если таковой является вода (эмульсия М/В).

**Метод разбавления.** Эмульсии типа М/В сохраняют устойчивость при разбавлении их водой и становятся неомогенными при добавлении масла; эмульсии обратного типа сохраняют устойчивость при добавлении



*a*



*б*

*Рис. 159. Типы эмульсий. а—эмульсия М/В; б—эмульсия В/М. Заштрихована вода.*

масла, но становятся неомогенными при добавлении воды. Каплю испытуемой эмульсии помещают на предметное стекло рядом с каплей воды. Слияние капель произойдет лишь при условии, если эмульсия — масло в воде. В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла: капли сольются, если испытуемая эмульсия — вода в масле.

**Метод окраски.** Дисперсионная среда окрашивается краской, растворимой либо в воде, либо в масле. На каплю испытуемой эмульсии наносят крупинку краски, растворимой в воде, например крупинку метиленового синего, и наблюдают под микроскопом. В случае эмульсии масло в воде дисперсионная среда окрасится в голубой цвет и будут видны неокрашенные «глазки» — капли масла. В случае эмульсии обратного типа крупинки метиленового синего останутся лежать на поверхности капли, так как краска не сможет проникнуть в капельки воды, а в масле она нерастворима.

#### ЭМУЛЬСИИ КАК ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

В аптечной практике под эмульсиями понимают дисперсные системы лишь типа М/В и притом употребляемые только *per os* или парентерально. Эмульсии типа М/В для наружного применения и эмульсии обратного типа широко встречаются в других лекарственных формах (линименты, эмульсионные мази). Они будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Мы уже отмечали, что с раздроблением вещества увеличивается его свободная поверхность и что чем большая свободная поверхность лекарственного вещества приходит в соприкосновение с тканями и жидкостями организма, тем больше возможность взаимодействия между ними. В силу этого при назначении масла в виде эмульсий в значительной степени ускоряется действие лекарственных средств, растворенных в диспергированной жирной фазе, а также ускоряется процесс гидролиза жиров ферментами желудочно-кишечного тракта, что ведет к более быстрому терапевтическому эффекту. Например, при назначении касторового масла в виде эмульсии расщепление его и образование послабляюще действующего рицинолового мыла протекают активнее. В форме эмульсий удастся замаскировать неприятный вкус жирных масел (например, касторового), эфирных масел и т. п., облегчить прием вязких масел, которые при этом лучше дозируются, и, наконец, смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных средств. Эмульсии особенно ценны в детской фармакотерапии.

Вследствие существенной разницы в показателях преломления фаз эмульсии непрозрачны и по внешнему виду напоминают молоко. От этого сходства произошло и название данной лекарственной формы:

лат. *emulgere* — доить, а отсюда *emulsio* (мн. число *emulsiones*) — выдаивание и *emulsum* (мн. число *emulsa*) — выдоенное. Последний термин более точен.

Эмульсии — старая лекарственная форма. Официальна с момента выхода первых русских фармакопей.

### ИЗ ТЕОРИИ ЭМУЛЬСИЙ

В учении об эмульсиях основным вопросом является проблема агрегативной устойчивости. Под агрегативной устойчивостью эмульсий, как и всякой дисперсной системы, понимается способность дисперсной фазы как можно дольше сохранять равномерное распределение в дисперсионной среде. При этом имеется в виду, что каждая частица оседает отдельно без явлений коагуляции (слипание частиц) или коалесценции (слияние частиц). Поскольку и в технологии аптечных эмульсий вопрос агрегативной устойчивости является основным, нельзя не остановиться на некоторых вопросах из теории эмульсий.

**Разбавленные и концентрированные эмульсии.** По свойствам, главным образом по агрегативной устойчивости, эмульсии могут быть разделены на две группы — разбавленные и концентрированные. В разбавленных эмульсиях объемная концентрация дисперсной фазы (масло или вода) не превышает 0,1%. Установлено, что в разбавленных эмульсиях достаточным фактором стабилизации является электрический заряд взвешенных частичек, т. е. разбавленные эмульсии ведут себя как золи гидрофобных коллоидов.

Например, в 0,01% эмульсии тщательно очищенного машинного масла в воде обнаруживается явственное движение в трубке для катафореза (точнее, электрофореза). Их дзета-потенциал мог быть измерен с такой же степенью точности, как и в случае коллоидных растворов. Диаметр капелек в разбавленных эмульсиях, как правило, порядка  $10^{-5}$ .

В концентрированных эмульсиях содержание дисперсной фазы может достигать 74 вес. % (в случае если эмульсия монодисперсна и сферические капли не деформированы) и больше (если эмульсия полидисперсна и капельки деформированы).

Эмульсии, применяемые для медицинских целей, относятся к концентрированным эмульсиям, в которых количество дисперсной фазы обычно более 5%. В системах этого рода условия стабилизации во многом отличаются от коллоидных растворов. В частности, электрический заряд частиц дисперсной фазы у эмульсий отступает на второй план.

Если смешать равные объемы растительного масла и воды, то шансы диспергирования масла в воде, с одной стороны, и воды в масле — с другой, теоретически примерно одинаковы, так что одновременно получаются оба типа эмульсий — М/В и В/М. Такое состояние будет сохраняться и в случае незначительного преобладания одной фазы над другой. В этом заключается первое отличие концентрированных эмульсий от разбавленных.

Второе существенное отличие состоит в том, что концентрированные эмульсии, образованные двумя чистыми жидкостями, являются абсолютно неустойчивыми системами и тотчас же расслаиваются, как только прекратится диспергирование. Для стабилизации таких систем необходимо введение третьего компонента, который тем или иным путем затруднял бы коалесценцию дисперсной фазы. Такие вещества, которые препятствуют слиянию шариков дисперсной фазы, иначе говоря, способные превратить неустойчивую эмульсию в устойчивую, содействующие эмульгированию, называют эмульгаторами (*emulgens*). Эмульгаторы, как мы увидим далее, действуют специфично, т. е. одни стабилизируют эмульсии типа М/В, другие — В/М. При наличии активного эмульгатора возможно изготовление предельно концентрированных



эмульсий. Например, удалось получить высококонцентрированную эмульсию типа М/В из 99% бензола и 1% водного раствора олеата натрия, в которых дисперсионная среда по существу выродилась в тончайшие пленки (толщиной всего около 10 мкм) между деформированными капельками масла. Такие эмульсии приобретают студнеобразную консистенцию, и их можно резать ножом.

### Агрегативная устойчивость эмульсии и механизм эмульгирования

Задача приготовления агрегативно устойчивых эмульсий (имеется в виде концентрированных) сводится в основном к подысканию наиболее эффективного эмульгатора для данного сочетания компонентов.

Образование эмульсий всегда сопровождается поглощением механической энергии. Образующаяся новая (большая) поверхность является носителем свободной поверхностной энергии, которая зависит от площади поверхности и межфазного поверхностного натяжения:

$$\varepsilon = \sigma \cdot S,$$

где  $\varepsilon$  — свободная поверхностная энергия (Н/м);  $S$  — суммарная поверхность раздела ( $\text{м}^2$ );  $\sigma$  — поверхностное натяжение (Н/м).

Из формулы следует, что чем больше поверхность раздела между фазами, тем больше ее избыточная свободная энергия, сконцентрированная на поверхности раздела фаз. Такие системы термодинамически неустойчивы и в них самопроизвольно протекают процессы, направленные на уменьшение запаса свободной энергии. Практически это происходит за счет самопроизвольного укрупнения — слияния капелек друг с другом (коалесценция). В пределе это укрупнение может привести к полному разрушению эмульсии и разделению ее на два слоя. Для того чтобы эмульсия сохранила агрегативную устойчивость, необходимо сохранить достигнутую степень дисперсности, понизив величину  $\sigma$ , а тем самым избыток свободной энергии ( $\varepsilon$ ) до ее минимального значения. Практически это можно осуществить с помощью веществ, способных адсорбироваться на поверхности раздела фаз, снижая избыток межфазной поверхностной энергии. Такие вещества называются поверхностно-активными (ПАВ).

Экспериментально доказано, что при смешении воды с бензолом при  $\varepsilon = 35 \cdot 10^{-3}$  Н/м эмульсия быстро расслаивается. При понижении  $\varepsilon$  до  $10^{-2}$  Н/м эмульсию удастся получить легко, а при  $\varepsilon = 10^{-3}$  Н/м эмульгирование наступает произвольно и эмульсии остаются устойчивыми несколько лет. Если, кроме того, поверхностно-активный эмульгатор представляет собой электролит, то стабилизирующее его действие усиливается за счет образования двойных электрических слоев вокруг частиц дисперсной фазы.

Поверхностно-активные эмульгаторы по мере понижения межфазной поверхностной энергии накапливаются на поверхности раздела. Результатом подобной концентрации является образование адсорбционной пленки из эмульгатора, прочно облегающей всю дисперсную фазу.

Мицеллы или молекулы эмульгатора, находящиеся в пограничном слое, обладают векториальными свойствами, т. е. не разбросаны беспорядочно, а ориентированы определенным образом. Характер ориентации находится в зависимости от полярных групп мицелл или молекул. Эти группы являются гидрофильными, способны к гидратации, причем гидратированные группы на поверхности раздела всегда ориентированы к водной фазе и погружены в нее. Неполярные же участки молекул или мицелл (например, углеводородные цепи в молекулах мыл) не гидра-

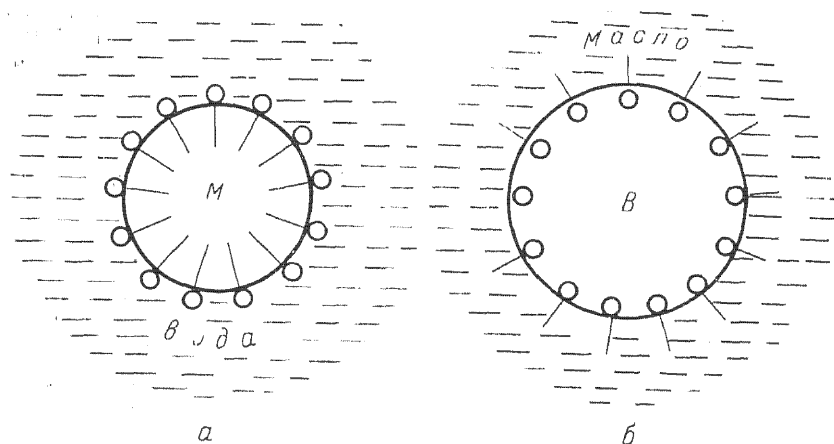


Рис. 160. Получение эмульсий типа М/В и В/М. Объяснение в тексте.

тируются, а являясь по своей природе гидрофобными, или, иначе говоря, олеофильными, ориентируются к масляной фазе, распределяясь в ней. Таким образом, действие эмульгатора заключается в придании гидрофобной системе гидрофильных свойств.

Природа эмульгатора определяет не только устойчивость, но тип эмульсии (правило Банкрофта). Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется. Таким образом, для получения устойчивых эмульсий типа М/В необходимы гидрофильные эмульгаторы, хорошо растворимые в воде, образующие на капельках масла прочную структурированную оболочку (рис. 160, а). Эмульсии типа В/М стабилизируются олеофильными эмульгаторами, растворимыми в маслах (рис. 160, б).

Размер капелек дисперсной фазы зависит от величины снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз и величины энергии, затраченной на измельчение частиц дисперсной фазы. Особенно большую устойчивость эмульсии получают в результате гомогенизации, т. е. при дополнительном энергичном механическом воздействии на готовую эмульсию. При гомогенизации не только повышается дисперсность эмульсии; последняя становится монодисперсной, что значительно повышает ее устойчивость.

**Отстаивание и расслаивание эмульсий.** Со временем в эмульсиях происходят процессы, ведущие к нарушению их однородности. Вначале шарики масла всплывают и происходит отделение дисперсной фазы без изменения степени ее дисперсности. В дальнейшем шарики начинают сливаться (коалесценция) в сплошную массу жидкости и эмульсия расслаивается.

Расслаивание происходит тем быстрее, чем менее прочна поверхностная защитная оболочка шариков. Применяемые для приготовления аптечных эмульсий в качестве эмульгаторов ВМС, как правило, дают прочные пленки гелеобразной структуры, механические свойства которой способны препятствовать ее прорыву, необходимому для коалесценции. Весьма важно для устойчивости эмульсий, чтобы вводилось достаточное количество эмульгатора. Необходимо иметь в виду, что определенное количество эмульгатора может насытить лишь определенную поверхность. Это означает, что при недостаточном количестве эмульгатора будет невелика и степень дисперсности. Шарики масла в этом случае получаются настолько крупными, что

пленка не в состоянии выдержать их тяжесть и прорывается. Необходимо поэтому, чтобы для каждого вида эмульгатора и масла были известны их оптимальные количества, которые, во-первых, обеспечивали бы необходимую степень дисперсности эмульсии и, во-вторых, устойчивость на время пользования ею.

**Обращение фаз и сложные эмульсии.** Изменение типа эмульсии — переход М/В в В/М или обратно — наблюдается в том случае, если добавленное ПАВ является стабилизатором обратного типа эмульсии. Например, эмульсия типа М/В, стабилизированная натриевым мылом, может быть обращена в эмульсию типа В/М взбалтыванием с раствором кальция хлорида (поскольку при этом образуется эмульгатор-антагонист — кальциевое мыло). Обращение фаз при добавлении противоположного эмульгатора происходит не сразу. Вначале образуются оба типа эмульсий, но затем остается или преобладает одна, более устойчивая система. При обращении эмульсий имеет значение также соотношение фаз. Часто возникают сложные типы эмульсий.

### ЭМУЛЬГАТОРЫ

О ценности эмульгаторов судят по тому, какую степень дисперсности они способны придать диспергируемой жидкости и какое для этого требуется минимальное их количество, вполне достаточное для покрытия адсорбционным слоем всей поверхности дисперсной фазы. Немаловажное значение при оценке эмульгаторов имеют также их доступность, размер ресурсов и стоимость. Разумеется, эмульгаторы должны быть фармакологически безвредны.

При приготовлении аптечных эмульсий, назначаемых внутрь (эмульсии М/В), наибольшее применение в качестве эмульгаторов нашли гидрофильные вещества из класса ВМС. Большая часть их являются природными веществами (камеди, слизи, пектин, белки и т. д.). Используются также некоторые синтетические и полусинтетические ВМС (твины, спаны и др.). Все эти эмульгаторы по особенностям строения могут быть разделены на три группы: ионогенные эмульгаторы, неионогенные и амфолиты.

### Гидрофильно-липофильный баланс

Эффективность любого эмульгатора характеризуется специальным числом — гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ). Под ГЛБ понимают соотношение двух противоположных групп молекулы — гидрофильной и гидрофобной (липофильной).

В настоящее время не существует теории, позволяющей определить значение ГЛБ, исходя из строения молекулы или из физико-химических свойств вещества. В связи с этим пользуются предложенной Гриффином (Griffin W. C., 1949) полуэмпирической системой, позволяющей количественно оценить и выразить в виде условных групповых чисел степень взаимодействия с водой отдельных групп, из которых состоит молекула ПАВ.

Числа ГЛБ различных ПАВ вычисляются по специальным формулам как сумма групповых чисел или определены экспериментально. Чем больше в молекуле ПАВ превалирует гидрофильная часть над гидрофобной, иначе говоря, чем больше баланс сдвинут в сторону гидрофильности, тем выше число ГЛБ.

Числа ГЛБ для всех известных ПАВ составляют шкалу («шкала Гриффина») от 1 до 40. Число 10 является приближенной границей между липофильными и гидрофильными ПАВ. Маслорастворимые

эмульгаторы, дающие эмульсии В/М, характеризуются числами ГЛБ ниже 10. Чем выше число ГЛБ, тем больше склонность к образованию эмульсии М/В.

Шкала ГЛБ, которая служит в основном для выбора эмульгатора, имеет значение и для определения другого назначения ПАВ. Например, ПАВ при значениях ГЛБ=1—3 должны быть пеногасителями, при 3—6 — эмульгаторами В/М, при 7—8 — моющими средствами, при 8—13 — эмульгаторами М/В, при 13—15 — детергентами, выше 15 — солибилизаторами.

### Ионогенные эмульгаторы

Ионогенные эмульгаторы представляют собой: анионные или катионные ПВ. Первые, диссоциируя в воде, образуют отрицательно заряженные, вторые — положительно заряженные ионы. Типичные эмульгаторы этих групп — мыла (анионные ПАВ) и четырехзамещенные аммониевые основания (катионные ПАВ) — рассматриваются нами при описании линиментов и мазей, в которых они находят основное применение.

Для приготовления аптечных эмульсий особенно широко используются камеди. Применяются также пектиновые и слизистые вещества. По своей природе они должны быть отнесены к анионоактивным эмульгаторам, поскольку все они представляют собой соли полиарабиновой (камеди) и других полиуроновых кислот. В связи с этим не исключена возможность, что в высоком эмульгирующем эффекте этих веществ, помимо адсорбционной пленки, известную роль играет также двойной электрический слой, образующийся на поверхности капелек в результате ионизации присутствующих ионогенных групп.

**Камеди.** Образуемые камедями на границе раздела фаз адсорбционные пленки отличаются высокой упругостью и прочностью.

**Аравийская камедь** (*Gummi arabicum*), гуммиарабик. Является импортным продуктом. Добывается из нескольких видов африканских акаций (*Acacia senegal* и др.). Лучшие сорта — слегка желтоватые, полупрозрачные куски. Худшие сорта сильно окрашены и содержат загрязнения (кусочки земли, веточек, коры и др.). Аравийская камедь растворяется в двойном количестве воды медленно, но полностью, образуя густую клейкую жидкость. Это наиболее давно применяемый эмульгатор для приготовления аптечных эмульсий. Эффективность эмульгирования зависит от сорта камеди. Лучшие сорта дают высокодисперсные эмульсии, содержащие до 64% шариков диаметром 2,5 мкм. На 10 частей масла берется 5 частей камеди.

**Абрикосовая камедь** (*Gummi armeniaca*). Предложена З. М. Уманским (1943). Камедь выступает из надрезов и трещин стволов и веток абрикосовых деревьев (*Armeniaca vulgaris*). В больших количествах заготавливается в Средней Азии. Официальный препарат (с 1961 г.) представляет собой светло-желтые или желтые, твердые, хрупкие, просвечивающие куски с раковистым изломом. Является полноценным аналогом гуммиарабика, так как полностью растворим в воде и дает совершенно белый порошок. На 10 частей масла берутся 3—4 части камеди.

**Трагакант** (*Gummi Tragacanthae*). Высокоэффективный эмульгатор. На 20 г масла можно брать 2 г трагаканта в тонком порошке. Применяется редко, так как вкус этих эмульсий напоминает вкус исходных масел (малая степень дисперсности). Очень хорошим является сочетание трагаканта с гуммиарабиком. Это старейший в фармацевтической практике сложный (комбинированный) эмульгатор, дающий высокодисперсные и стойкие эмульсии.

**Растительные слизи** представляют собой вещества, близкие к полисахаридам. Слизь образуется в результате «слизистого» перерождения клеток эпидермиса (например, у семян льна), отдельных клеток, разбросанных в тканях растительного организма, слизистых клеток в клубнях ятрышника или корнях алтея и межклеточного вещества (у водорослей). Разбухая в воде, слизь образует вязкие растворы. В частности, слизь салепа обладает достаточной эмульгирующей способностью.

**Слизь салепа (Mucilago Salep).** Слизь салепа (клубней ятрышника) характеризуется высокой стабилизирующей способностью. Для эмульгирования 10 г масла требуется всего 1 г порошка салепа, предварительно превращенного в слизь (см. с. 459).

**Пектиновые вещества.** Пектиновые вещества широко распространены в растениях: в овощах, плодах, листьях, семенах и корнях. Они входят в состав клеточных стенок, склеивая соседние клетки между собой. Одним из характерных свойств пектиновых веществ является их высокая желатинирующая способность. Пектиновые вещества — высокомолекулярные полимерные вещества. Их структурная основа — частично этерифицированная метиловым спиртом полигалактуроновая кислота.

**Пектин (Pectinum).** Продукт, применяемый в пищевой промышленности, испытывался в качестве аптечного эмульгатора еще в 1933 г. А. Л. Каталхерманом. Для понижения слишком активной желатинирующей способности пектин целесообразнее использовать в сочетании с абрикосовой камедью (1:1).

## Неионогенные эмульгаторы

Неионогенные ПАВ — вещества, молекулы которых неспособны к диссоциации. Их дифильные молекулы в качестве полярных групп (обычно несколько), обуславливающих их растворимость, содержат обычно гидроксильные или эфирные группы.

Современный каталог неионогенных эмульгаторов весьма значителен. В основном они находят применение при производстве линиментов и мазей.

**Крахмал.** Крахмал в виде клейстера оказался неплохим стабилизатором аптечных эмульсий.

**Крахмальный клейстер (Mucilago Amyli).** Для приготовления аптечных эмульсий предложен Н. Г. Гойхман (1939). Для эмульгирования 10 г масла требуется 5 г крахмала в виде клейстера. Большую часть сухой массы крахмалов (97,3—98,9%) составляют полисахариды крахмала, остальное — примеси: белковые вещества (0,28—1,5%), клетчатка (0,2—0,69%) и зольные вещества (0,30—0,62%). В крахмалах, полученных из злаков, найдены небольшие количества высших жирных кислот и 2-глицеринофосфорная кислота. Клейстеризация внешне выражается в сильном набухании крахмальных зерен, их разрыве и образовании вязкого гидрозоля.

**Целлюлоза и ее производные.** Подобно крахмалу, молекулярные цепи целлюлозы построены из остатков глюкозы, но отличаются пространственным расположением этих звеньев. Благодаря наличию гидроксильных групп целлюлоза способна этерифицироваться, образуя производные, обладающие высокой стабилизирующей способностью.

**Метилцеллюлоза** представляет собой метиловые эфиры целлюлозы различной степени этерификации; растворима в воде.

Карбоксиметилцеллюлоза является эфиром целлюлозы и гликолевой кислоты. Применяется в виде натриевой соли (натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поскольку сама карбоксиметилцеллюлоза в воде нерастворима.

Метилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза для приготовления аптечных эмульсий используются в виде 1—2% растворов.

**Твины и спаны.** Синтетические производные сорбитана. Применяются в количестве 5—10% к объемной массе эмульсии. В фармакологическом отношении они безвредны.

**Эмульгатор Т-2.** Диефир триглицерина. Воскоподобная, твердая (при 20 °С) желтого или светло-коричневого цвета. Получают этерификацией тримера глицерина предельными жирными кислотами с 16—18 атомами углерода (или только стеариновой кислотой) при 200 °С.

В качестве общего положения следует указать, что эмульгирующее действие неионогенных ПАВ тем эффективнее, чем лучше сбалансированы полярные и неполярные части молекулы эмульгатора между обеими фазами эмульсии. Это значит, что дифильная молекула (если эмульгатор хороший) должна обладать сродством как к полярным, так и неполярным средам. Только при условии сбалансированности молекулы эмульгатора будут находиться на межфазной поверхности, а не будут растворяться преимущественно в какой-нибудь одной из фаз.

Молекулы эмульгатора Т-2 можно отнести к хорошо сбалансированным, поскольку для получения 100 мл устойчивой 10% эмульсии его расходует всего 1,5 г. Правило сбалансированности распространяется и на ионогенные эмульгаторы. В этом случае сбалансированность определяется, с одной стороны, длиной углеводородной цепи, с другой — сродством ионогенной группы к воде.

## Амфотерные эмульгаторы

Эту группу эмульгаторов составляют продукты белкового происхождения. Белковые молекулы как продукты конденсации аминокислот содержат основные группы  $\text{NH}_2$  и кислотные  $\text{COOH}$ . Благодаря этому они способны диссоциировать и по кислому, и по основному типу в зависимости от рН среды.

**Желатоза (Gelatos).** Продукт неполного гидролиза желатины с водой в соотношении 1:2 в автоклаве в течение 2 ч при давлении 2 атм. Желатин при такой обработке теряет способность желатинизоваться, сохраняя эмульгирующую способность. Желатоза хорошего качества равноценна гуммиарабику. Желатоза предложена М. Г. Вольпе (1931). Эмульсии с желатозой являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, а потому быстро портятся, особенно в летнее время.

**Казеин, казеинат натрия, сухое молоко.** Казеин предложен в качестве эмульгатора А. Л. Каталхерманом (1933). Дает высокодисперсные эмульсии. Казеин выделяется из казеиногена — белка молока, содержит 23,3% глутаминовой кислоты, много лейцина (9,7%), серина (7,7%), лизина (7,6%), тирозина (6,7%), валина (6,5%) и аспарагиновой кислоты (6,1%). В качестве эмульгатора может быть использован также сухой молочный порошок, которым можно эмульгировать масло в соотношении 1:1 (Огороднова О. А., Розенцвейг П. Э., 1963). В сухом молоке находятся белки — казеиноген (фосфопротеид) и молочные — альбумин и глобулин. Амфолиты, в частности фосфатиды растительного и животного происхождения, используются не только в фармации, но и весьма широко в пищевой промышленности.

Аптечные эмульсии могут быть семенные (*Emulsa seminalia*) и масляные (*Emulsa oleosa*). Семенные эмульсии получают из жирномасличных семян и плодов без добавления эмульгаторов, поскольку таковые (белки, слизи, камеди) находятся в семенах и плодах вместе с жирным маслом. Масляные эмульсии готовят из жирных масел, а также из бальзамов и смол при помощи добавляемых эмульгаторов.

### Семенные эмульсии (*Emulsa seminalia*)

Семенные эмульсии готовят из семян сладкого миндаля, мака, тыквы, земляного ореха. ГФХ допускает применение с этой целью и других жирномасличных семян. Эмульгаторами в таких эмульсиях являются белки с характером глобулинов, в большинстве семян составляющих главную часть запасного белка. В маслянистых семенах глобулинов содержится значительно больше, чем в крахмалистых.

Перед приготовлением эмульсий из некоторых семян (миндаля и земляного ореха) предварительно удаляют семенную оболочку с целью получения эмульсии чисто белого цвета. Кроме того, содержащиеся в семенной оболочке дубильные вещества могут вызвать частичную коагуляцию белков семени.

Эмульсии нельзя фильтровать через бумажные фильтры, поскольку они задерживают капельки масла. Масло процеживают через марлю. Если в рецепте нет других указаний, для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г семян.

**Приготовление эмульсий из семян и плодов после удаления семенной или плодовой оболочки.** В зависимости от характера семенных и плодовых оболочек применяют разные способы их удаления. Семена сладкого миндаля обливают горячей водой (60—70 °С) и мацерируют их в ней в течение 10 мин, после чего с них легко снимается семенная оболочка. Отвешенное количество очищенных семян помещают в специальную (высокую) фарфоровую ступку с деревянным пестиком и толкут с небольшим количеством воды ( $\frac{1}{10}$  массы семян) до получения однородной кашицы (первичные эмульсии). Затем постепенно при помешивании добавляют воду до общей прописанной массы и всю массу процеживают через двойной слой марли. После этого массу эмульсии окончательно доводят до номинала. Примером миндальной эмульсии является рецепт 113.

113. Rp. Emulsi Seminis Amygdalarum dulcium 180,0

DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Эмульсию готовят из 18 г очищенных от оболочки семян. При толчении масло выдавливается из тканей в виде крупных капель, которые постепенно диспергируются с помощью переходящих в раствор эмульгирующих веществ.

Точно так же поступают при приготовлении эмульсий из семян земляного ореха (*Semina Arachidis hypogaeae*), лещины (*Semina Coryli avellanae*) и грецкого ореха (*Semina Juglandis regia*).

**Приготовление эмульсий из семян и плодов без удаления семенной и плодовой оболочек.** Эмульсии из макового семени, семян тыквы и плодов конопли готовят, не удаляя оболочки.

114. Rp. Emulsi Seminis Papaveris 200,0

DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Перед приготовлением эмульсии семена мака (рецепт 114) дважды обливают на частом сите горячей водой (60—70 °С), что в значительной степени облегчает их последующее толчение.

Из семян тыквы (*Semina Cucurbitae*) эмульсию готовят после удаления твердой оболочки. Мягкую кожицу измельчают вместе с семенами. Эмульсию можно не процеживать.

При приготовлении семенных эмульсий весьма существенно, чтобы в дисперсную фазу перешло как можно большее количество масла, что находится в прямой зависимости от тщательности приготовления первичной эмульсии. По С. Ф. Шубину, лучшие результаты получаются при двойной обработке масляных семян. По этому способу сначала получают эмульсию, используя для этого половинное количество воды. Отцедив эмульсию, выжимки вновь помещают в ступку, еще раз обрабатывают второй половиной воды и, процедив, соединяют обе порции.

### **Масляные эмульсии (*Emulsa oleosa*)**

Все масляные эмульсии (если в рецепте нет особых указаний о масле) готовят из миндального масла или его аналогов — абрикосового и персикового масел. Если количество масла при этом не указано, для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г масла. Если не указан эмульгатор, то в выборе его инициатива предоставляется аптеке. В случае необходимости готовые эмульсии процеживают через сложенную вдвое марлю. Для придания эмульсиям большей однородности их пропускают через гомогенизаторы. Капельки масла при этом приобретают одинаковые размеры. Масляные эмульсии могут быть приготовлены по одному из следующих способов.

**Первый способ.** Масло растирают в ступке с оптимальным количеством эмульгатора и добавляют воду в количестве, достаточном для набухания эмульгатора. Смесь энергично растирают до тех пор, пока она не начнет издавать характерный треск. При этом она приобретает вид сметанообразной массы, а капли воды по такой поверхности не скатываются, а расплываются. Треск свидетельствует о том, что при попадании воздуха образуется достаточно прочная пленка, обволакивающая пузырьки воздуха, которые лопаются. Полученную «первичную» эмульсию (*Cornus emulsi*) собирают со стенок ступки, еще раз тщательно смешивая и затем частями, тщательно размешивая, прибавляют остальное количество воды. При эмульгировании пестик должен двигаться по спирали. Капли масла при этом вытягиваются в нити и пленки, которые потом разрываются. Если вращение пестика производить беспорядочно, процесс диспергирования замедляется.

В ступку всегда вносят первым эмульгатор, а затем уже масло. Ступка должна быть сухая, как и эмульгатор, чтобы он не образовал комков. Нужно помнить, что эмульгатор оказывает должное эмульгирующее действие при условии, если он, масло и вода будут смешиваться в надлежащей пропорции. Отклонения могут привести к нестойкой эмульсии или эмульсия вообще не образуется. Особенно опасно преждевременное разбавление первичной эмульсии. Если эмульсия не получилась и после добавления воды видны крупные капли масла, не следует попытаться исправить ее; нужно готовить вновь.

**Второй способ.** Вначале эмульгатор растворяют в минимальном количестве воды, после чего добавляют по каплям масло. Когда все масло будет заэмульгировано, к первичной эмульсии добавляют остальное количество воды.

**Третий способ.** В стаканчик отвешивают воду, затем настилают масло, после чего обе жидкости сливают в ступку, где находится уже оптимальное количество растертого эмульгатора. Полученную первичную эмульсию разводят водой.

Таким образом, описанные способы отличаются только последовательностью смешения компонентов и некоторыми мелкими технически-



ми приемами. Что касается компонентов, то количество масла определяется рецептом, количество эмульгатора — его эмульгирующей активностью, а количество воды для образования первичной эмульсии — растворимостью эмульгатора в воде.

115. Rp. Emulsi oleosi 200,0  
DS.

Так, по рецепту 115 миндального или персикового масла следует взять 20 г. Если в качестве эмульгатора используется аравийская камедь или желатоза, то в соответствии с указанием ГФХ их следует взять по 10 г. Что касается воды, то для этих эмульгаторов берут воды полуторное (15 мл) или двойное количество (20 мл), что является минимальным для получения из них раствора. Совершенно очевидно, что в случае использования других эмульгаторов количества их, а также воды будут иными. Например, приготовляя эту эмульсию из абрикосовой или сливовой камеди, берут их по 6 г, а воды 25—30 мл, учитывая их меньшую растворимость по сравнению с аравийской камедью.

Указанные способы приготовления эмульсий приложимы ко всем эмульгаторам, за исключением применяемых в виде растворов (слизь салепа, крахмальный клейстер и др.). Использовать их можно лишь вторым способом.

В случае применения крахмального клейстера готовят эмульсию так: 10 г крахмала смешивают в фарфоровой чашке с равным количеством холодной воды, затем добавляют 80 мл кипящей воды и при помешивании доводят смесь до кипения. Полуохлажденный и без комков клейстер переводят в ступку и в нем эмульгируют 20 г масла, добавляемого частями. Первичную эмульсию разбавляют 80 мл воды.

С трагакантом поступают так: из 2 г трагаканта в тонком порошке вначале готовят слизь с 20-кратным количеством воды, в которую каплями вводят 20 г масла. Первичную эмульсию после этого разбавляют водой до 200 мл.

При эмульгировании сухим молоком поступают так: 10 г сухого молока смешивают с 10 г масла, добавляют 10 г воды и растирают в ступке до получения первичной эмульсии, которую затем доводят водой до нужного количества.

При использовании эмульгатора Т-2 оптимальное количество его расплавляют на водяной бане, выливают в подогретую ступку, где находится 10-кратное количество нагретой до 60—70°C воды, и тщательно смешивают до полного охлаждения смеси. При этом получается однородная сметанообразная жидкость, которая легко воспринимает (эмульгирует) масло. Затем первичную эмульсию разбавляют водой до требуемого по рецепту количества.

Таблица 12

Качественные показатели эмульсии персикового масла, полученной с помощью разных эмульгаторов

Эмульгатор	Количество эмульгатора на 100 г эмульсии, г	Диаметр преобладающего количества капель, мкм	Стойкость при хранении, дни	Термическая стойкость, ч	Механическая стойкость, мин
Аравийская камедь	5	2,85	6—8	3	5
Абрикосовая »	3	2,85	8	5	40
Желатоза	5	2,85	3—4	2	5
Крахмальный клейстер	5	10,0	10	1½	2—2½
Сухое молоко цельное	10	2,85	5	4	10
Эмульгатор Т-2	1,5	2,85	90	6	60

Заемствованная нами у О. А. Огородновой и П. Э. Розенцвейга табл. 12 представляет интерес для оценки эмульсии персикового масла, полученной с помощью разных эмульгаторов.

Из приведенных данных видно, что с абрикосовой камедью получают высококачественные во всех отношениях эмульсии. С ней успешно конкурирует эмульгатор Т-2. Для определения термической и механической прочности авторы пользовались методами, применяемыми при контроле майонезов. Разрушение эмульсии (выделение масла) определялось в термостате при 50 °С и центрифугированием со скоростью 150 об/мин.

Некоторый интерес представляет технология эмульсий с применением твинов (рецепт 116).

116. Rp. Ol. Ricini 30,0  
Tvini-80 4,0  
Aq. destillatae aa 100,0  
DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Вначале готовят раствор твина-80, для чего его растворяют в равном количестве воды. После этого при непрерывном движении пестика каплями вводят касторовое масло до полного эмульгирования.

#### Добавление лекарственных веществ

Эмульсии часто используются как своеобразная основа для введения в организм некоторых лекарственных веществ. В результате получают более сложные композиции, причем не только в лекарственном отношении, но и по физико-химической структуре. Лекарственные вещества, вводимые в эмульсии, по-разному относятся к ее фазам. Одни из них растворяются в маслах, но не растворяются в воде, другие, наоборот, растворяются в воде, но не смешиваются с маслами. Наконец, часто вводятся вещества, которые не растворяются ни в одной из фаз. В зависимости от этих и некоторых других свойств вводимых веществ (влияние их на устойчивость эмульсий) определяется и технология группы сложных эмульсий.

**Добавление веществ в семенные эмульсии.** В семенные эмульсии, как правило, вводят лекарственные вещества, растворимые в воде. Для их растворения оставляют часть воды, которой разбавляют первичную эмульсию.

117. Rp. Emulsi Seminis Amygdalarum dulcium 180,0  
Morphini hydrochloridi 0,06  
MDS. По 1 столовой ложке 4 раза в день

Приготавливают обычным порядком семенную эмульсию, оставив около 50 мл воды для растворения морфина (растворимость морфина гидрохлорида 1 : 25).

118. Rp. Emulsi Seminis Cucurbitae  
decorticati ex 50,0 200,0  
Sirupi Citri unshiu 20,0  
MDS. Принять утром в 2 приема, а затем через несколько часов 2 столовые ложки касторового масла

Применяют семена тыквы, очищенные от кожуры, но сохранившие серо-зеленую кожицу. Необходимо иметь в виду, что сиропы в неразбавленном виде вызывают разрушение эмульсии, нарушая устойчивость адсорбционной пленки вследствие дегидратации эмульгатора. В связи с этим сироп мандариновой корки вводят после разбавления его чистой водой, используемой для разведения первичной эмульсии.

**Добавление веществ в масляные эмульсии.** Так же как в семенных эмульсиях, растворимые в воде лекарственные вещества вводят с частью воды, которой разбавляют первичную эмульсию. Настойки и другие жидкие галеновые препараты примешивают к готовой эмульсии.

Лекарственные вещества, растворимые в масле (за исключением фенилсалицилата и бензонафтола), предварительно растворяют в масле, после чего масляный раствор подвергают эмульгированию. Количество эмульгатора рассчитывают, исходя из количества масляного раствора, а не масла.

119. Rp. Emulsi oleosi 200,0  
Natrii bromidi 3,0  
Coffeini-natrii benzoatis 1,0  
Anaesthesini 2,0  
Extr. Belladonae spissi 0,15  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Эмульсию готовят из 20 г миндального (персикового, абрикосового) масла, в котором растворяют анестезин. В качестве эмульгатора используют, например, желатозу. Ее нужно взять 11 г, поскольку масса масляной фазы увеличится до 22 г. Солевые компоненты и экстракт красавки растворяют в той части воды, которой будут разводить первичную эмульсию.

Что касается кишечных антисептиков фенилсалицилата и бензонафтола, то хотя они и растворимы в маслах, но, согласно предписанию ГФХ, должны вводиться в виде тонких суспензий. Объясняется это тем, что растворение в масле затрудняет их гидролиз в кишечнике, а масляные растворы этих веществ не оказывают антисептического действия.

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде и жирах, добавляют к вполне готовой первичной эмульсии и тщательно с ней растирают. Стабильность суспензии достигается путем обволакивания взвешенных частичек пленкой эмульгатора или эмульсии. При введении гидрофобных веществ (фенилсалицилат, бензонафтол и т. п.) необходимо добавить дополнительное количество эмульгатора (половинное по отношению к этим веществам). При введении поверхностно-гидрофильных веществ (танальбин и т. п.) дополнительного количества стабилизатора не требуется.

120. Rp. Emulsi ol. Ricini 100,0  
Phenylti salicylatis 2,0  
Sirup. Cerasi 20,0  
MDS. Ребенку 3 лет. По 1 чайной ложке каждые 3 ч

Приготавливают первичную эмульсию из 10 г слегка подогретого касторового масла, расходуя при этом 4 г абрикосовой камеди (на 1 г больше, поскольку необходимо стабилизировать фенилсалицилат). Его добавляют к первичной эмульсии в виде тонкой взвеси и тщательно в ней растирают. Получается тонкая эмульсия — суспензия, которую затем разбавляют водой. Под конец частями при взбалтывании добавляют сироп. При приготовлении эмульсий с висмута нитратом основным не следует пользоваться гуммиарабиком и его отечественными аналогами: вследствие образования арабинатов висмута получаются нерастворимые вязкие массы.

### **Эмульсии эфирных масел и других жидких препаратов**

**Эмульсии с эфирными маслами.** В силу того что межфазное поверхностное натяжение на границе вода/эфирное масло больше, чем на границе вода/жирное масло, эмульгатора приходится брать больше (от 100 до 200% по отношению к эфирному маслу). Воды для образования

первичной эмульсии берут также соответственно больше. До появления сульфаниламидов в виде эмульсии прописывалось санталовое масло (эфирное масло из тропического дерева *Santalum album*) для дезинфекции мочевых путей при гонорее. Встречались также эмульсии со скипидаром (высшие сорта). В старой рецептуре имелись эмульсии с копайским бальзамом, назначавшимся в тех же случаях, что и санталовое масло. Все сказанное выше об эмульсиях с санталовым маслом в равной степени относится и к эмульсиям с бальзамами.

**Эмульсии с экстрактом мужского папоротника.** Экстракт мужского папоротника с водой совершенно не смешивается. Для эмульгирования требует равного количества абрикосовой камеди (рецепт 121).

121. Rp. Extr. Filicis maris spissi  
Gummi Arabici aa 5,0  
Natrii hydrocarbonatis 0,5  
Aq. destill. 5,0  
M. f. emulsum  
DS. Для дуоденального введения

**Эмульсии с четыреххлористым углеродом.** Четыреххлористый углерод назначают внутрь как противоглистное средство при обнаружении анкилостом и печеночных двуусток. В эмульсии он входит в смесь с маслом. Поскольку это тяжелая жидкость, количество эмульгатора увеличивают в 2—2½ раза. Так, по рецепту 122 эмульгатора берут 15 г (10 г для масла и 5 г для четыреххлористого углерода).

122. Rp. Carbonei tetrachlorati 2,0  
Emulsi oleosi 200,0  
MDS. Противоглистное

### Случаи нерациональности в прописях эмульсии

В эмульсии нельзя вводить коагулирующие агенты (электролиты, водоотнимающие вещества и др.).

Коалесценцию эмульсий могут вызвать щелочнореагирующие вещества.

123. Rp. Emulsi seminis Amygdalarum dulcium 200,0  
Barbitali-natrii 1,5  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При попытке растворить барбитал натрия в приготовленной эмульсии последняя коалесцирует. Створоженная масса всплывает.

124. Rp. Emulsi seminis Amygdalarum dulcium 200,0  
Magnesii sulfatis 8,0  
Extr. Belladonnae 0,15  
Promedoli 0,1  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Под влиянием электролита — магния сульфата — эмульсия теряет устойчивость и коалесцирует.

125. Rp. Emulsii Ol. Ricini 100,0  
Sirupi Cerasi 10,0  
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Ягодные сиропы (малиновый, вишневый) как кислореагирующие препараты створаживают масляные эмульсии. Простой сироп также разрушил бы эмульсию (дегидратирующее действие концентрированных растворов сахара).

### Отпуск и хранение эмульсии

Правильно приготовленные эмульсии могут сохранить однородность в течение нескольких дней. Начинаящееся расслоение вследствие склонности к всплыванию дисперсной фазы можно устранить взбалты-

ванием перед употреблением. Повышение температуры и резкое охлаждение ускоряют расслоение. Эмульсии должны отпускаться обязательно с этикетками «Перед употреблением взбалтывать» и «Сохранять в прохладном месте».

Эмульсии, как уже было сказано, представляют собой благоприятную среду для развития микроорганизмов. В связи с этим готовить их необходимо в гигиенических условиях.

## ГЛАВА 37

### СУСПЕНЗИИ (SUSPENSIONES)

Суспензиями (взвесями) называются микрогетерогенные системы, в которых дисперсная фаза твердая, а дисперсионная среда — жидкая. Размер твердых частиц в суспензиях может варьировать в весьма широких пределах: в тонких суспензиях — в пределах 0,1—1 мкм, в более грубодисперсных суспензиях — более 1 мкм.

С суспензиями в аптечной практике приходится встречаться чаще всего в тех случаях, когда прописаны твердые лекарственные вещества, весьма мало растворимые или практически нерастворимые в воде. Но это не единственные случаи. Суспензии получатся также, если: 1) нарушен предел растворимости вещества; 2) ухудшились условия растворимости лекарственных веществ при смешении двух растворителей; 3) в результате происшедших в растворе химических реакций образовались новые лекарственные вещества, нерастворимые в воде.

В форме суспензии в большинстве случаев прописывают лекарства, предназначенные для внутреннего употребления, в связи с чем эту группу лекарственных форм также называют микстурами-суспензиями. Как лекарственная форма микстуры-суспензии ценны тем, что нерастворимые в воде лекарственные вещества имеют здесь более высокую степень дисперсности, чем в мельчайших порошках, и в силу этого быстрее и полнее проявляют лечебное действие. Объяснение этому нужно искать в резко возрастающей при истончении вещества его поверхности, а следовательно, и площади контакта с поверхностью больных тканей.

#### СВОЙСТВА И УСЛОВИЯ СТАБИЛЬНОСТИ СУСПЕНЗИЙ

Микстуры-суспензии должны быть достаточно устойчивыми. Это означает, что частицы в них должны оседать настолько медленно, чтобы при приеме микстуру можно было достаточно точно продозировать. Тем не менее в форме миктур-суспензий ядовитые и сильнодействующие вещества не отпускают. Микстуры-суспензии, естественно, не фильтруются и не процеживаются. Микстуры-суспензии (за редким исключением) готовятся по магистральным прописям и всегда *ex tempore*. В суспензиях в отличие от зелей нет диффузии, осмотического давления и кинетической устойчивости, неразрывно связанных с самопроизвольным хаотическим движением частиц, поэтому всякая суспензия седиментируется со скоростью, зависящей от степени дисперсности и некоторых других факторов.

В общем виде скорость седиментации находит отражение в формуле Стокса. Поскольку устойчивость является величиной, по своему значению обратной скорости седиментации, формулу Стокса можно преобразовать:

$$U = \frac{1}{V_{\tau}} = \frac{18\eta}{xd^2(\gamma_{\tau} - \gamma_{ж})g}.$$

Иначе говоря, устойчивость суспензии обратно пропорциональна квадрату диаметра взвешенной частицы, разности плотностей дисперсной фазы ( $\gamma_t$ ) и дисперсионной среды ( $\gamma_j$ ), ускорению силы тяжести и прямо пропорциональна вязкости дисперсионной среды. Из формулы также следует, что на некоторые ее величины можно влиять в направлении достижения максимальной устойчивости суспензий. Для этого необходимо стремиться к максимальному уменьшению величины  $d$  и по возможности повысить величину  $\eta$  с тем, чтобы сила тяжести частиц противодействовала вязкости среды. Особенно сильно влияет изменение величины  $\eta$ . Например, при  $\gamma_j=1$  (вода),  $\gamma_t=2,7$  (частицы кварца) и  $\eta=0,15$  (вода) частица радиусом 10 мкм оседает на глубину 1 см за 31 с, частицы радиусом 1 мкм — за 52 мин, а при радиусе 0,1 мкм — за 86 ч.

Нетрудно себе представить, что частицы лекарственных веществ, имеющие плотность, близкую к частице кварца, приведенной в качестве примера, будут оседать с аналогичной скоростью. Исходя из этого, нужно стремиться, чтобы размер большинства частиц (все аптечные суспензии являются полидисперсными системами) был не более 10 мкм. В этом случае будет вполне достаточно времени, чтобы отмерить для приема ложку микстуры без опасения ее отстаивания и, следовательно, нарушения дозирования.

При применении формулы Стокса к аптечным суспензиям нужно иметь в виду, что она предусматривает идеальные дисперсные системы, содержащие частицы строго шаровидной формы, абсолютно твердые и гладкие и т. д. Однако большая часть микстур-суспензий, как и многие другие реальные суспензии, не удовлетворяет этим требованиям. В частности, диспергированные частицы лекарственных веществ могут быть различной формы. Приближенность формулы Стокса проявляется и в том, что она не отражает явлений, происходящих на границе раздела фаз, зависящих от того, являются ли нерастворимые вещества легко смачиваемыми водой, т. е. гидрофильными, или трудно смачиваемыми — гидрофобными.

Такие гидрофильные порошки, как  $MgO$ ,  $MgCO_3$ ,  $CaCO_3$ ,  $ZnO$  и т. п., взмученные в воде, дают достаточно агрегативно устойчивые суспензии благодаря образованию на них упругих водных оболочек, препятствующих сцеплению частиц. Гидрофобные частицы сами по себе не в состоянии образовать стабилизирующую водную оболочку, а потому легко самопроизвольно (под действием молекулярных сил) слипаются, образуя в последующей стадии агрегаты-хлопья, которые быстро оседают. Если при коагуляции суспензий образующиеся хлопья плохо смачиваются водой, то они всплывают на поверхность воды. Такое явление получило название флокуляции<sup>1</sup>. Плохое смачивание поверхности твердой фазы содействует прилипанию пузырьков воздуха, поэтому флокуляция усиливается при взбалтывании суспензии с воздухом.

Однако имеется возможность коренным образом изменить отношение лиофобной частицы к воде и повысить агрегативную устойчивость таких суспензий. Путей стабилизации несколько. В водной дисперсионной среде, а также в полярных органических жидкостях (например, в спирте) частички суспензии могут быть стабилизированы электролитами, создающими в пограничном слое дзета-потенциал определенного знака и величины. Возникновение дзета-потенциала в суспензиях объясняется так же, как и зарядение ядра мицеллы в лиофобном золе (адсорбция ионов из раствора и диссоциации или гидролиз поверхностного слоя твердой фазы). Следует иметь в виду, что электролиты, добавленные

<sup>1</sup> Нем. *flocke* — хлопья.

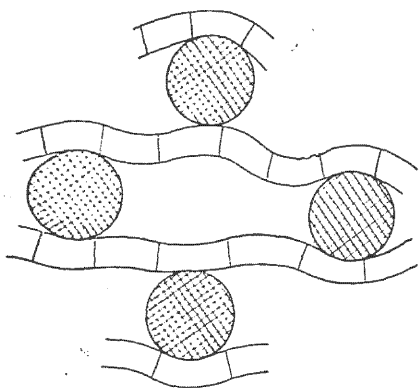


Рис. 161. Стабилизация суспензий высокомолекулярными веществами.

к суспензиям, стабилизируют последние лишь при определенных концентрациях. При превышении концентрации стабилизирующее действие электролита переходит в коагулирующее.

Наиболее сильно проявляют защитное действие в суспензиях ВМС. Растворы этих соединений не только обладают большой устойчивостью, но передают это свойство и гидрофобным частицам. Стабилизирующее действие добавок указанных соединений на суспензии заключается в образовании защитных гидратных слоев на поверхности частиц суспензии, а также в охвате этих частиц длинными цепочкообразными макромолекулами (рис. 161).

Необходимо обратить внимание на близость между суспензиями и коллоидными растворами. Суспензии могут переходить в золи в результате диспергации агрегатов. Суспензии можно рассматривать как промежуточную стадию коагуляции лиофобных зольей, если процесс коагуляции прекращается в тот момент, когда размеры слипшихся частиц характерны для суспензий.

Суспензии лекарственных веществ можно получать тремя способами: 1) взмучиванием высокодисперсных (по своей природе) твердых лекарственных веществ в дисперсионной среде; 2) диспергированием (искусственным); 3) конденсацией.

Диспергирование заключается в том, что требуемая степень дисперсности достигается путем раздробления грубодисперсного вещества. В основе же конденсационного способа лежит другой принцип: соединение молекул в более крупные частицы — агрегаты, имеющие размеры, типичные для суспензий (пройдя стадию коллоидных частиц).

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ МЕТОДОМ ВЗМУЧИВАНИЯ

Имеются лекарственные вещества, размер частиц которых в натуральном их состоянии близок к таковому коллоидных частиц. Многие из них к тому же гидрофильны. Из таких веществ микстуры-суспензии готовят путем простого взмучивания с водой (рецепт 126).

126. Rp. *Magnesii oxydi* 20,0

*Aq. destill.* 120,0

MDS. По 1 столовой ложке каждые 10 мин (при отравлении кислотами). Перед употреблением взбалтывать

Частицы окиси магния имеют диаметр 0,2—0,8 мкм; к тому же они гидрофильны. После взмучивания с водой получается агрегативно устойчивая микстура; заметная седиментация наблюдается только через 2—3 ч. Исходная дисперсность микстуры легко восстанавливается при взбалтывании перед употреблением.

Агрегатная устойчивость в микстурах разбираемого типа обуславливается поверхностной гидратацией взвешенной фазы и возникновением поверхностного потенциала, аналогичного дзета-потенциалу лиофобных золей.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ ДИСПЕРСИОННЫМИ МЕТОДАМИ ВЗБАЛТЫВАЕМЫЕ МИКСТУРЫ

Раздробление грубодисперсного вещества до состояния суспензий может быть осуществлено: 1) механическим диспергированием; 2) электрическим диспергированием — распылением металла в вольтовой дуге; 3) диспергированием с помощью ультразвука; 4) химическим диспергированием — пептизацией. В аптечной практике находят применение механические способы диспергирования. Остальные способы используются в заводской практике.

Увеличение степени дисперсности в микстурах-взвесах при механическом способе диспергирования проще всего достигается путем измельчения вещества в ступке в жидкой смачивающей среде. При «сухом» растирании в ступке нельзя получить порошок с частицами менее 50—5 мкм. Прибавление жидкости значительно способствует процессу диспергирования, доводя размер частиц до 5—0,1 мкм. Объясняется это снижением твердости измельчаемого вещества и, кроме того, расклинивающим действием жидкостей, которые проникают в получающиеся при раздроблении микротрещины, расширяют их и тем способствуют дальнейшему измельчению вещества. Это явление, известное под названием эффекта Ребиндера, иллюстрирует рис. 162. Хорошо смачиваемая жидкость, попадая в устье микротрещины, образует жидкий клин, который вызывает адсорбционное понижение прочности и создает расклинивающее давление  $P_p$ , которое действует противоположно стягивающему действию вогнутого мениска — так называемому лапласовскому давлению  $P_n$  и значительно больше  $P_n$ . Следовательно, результирующая этих сил будет облегчать расщепление вещества. Б. В. Дерягин установил, что максимальный эффект диспергирования в жидкой среде наблюдается при добавлении 0,4—0,6 мл жидкости на 1 г твердого вещества (40—60%). Дисперсионным путем получается большая группа микстур-суспензий, которые называют взбалтываемыми микстурами (*mixturae agitandae*). Все эти микстуры отпускаются с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

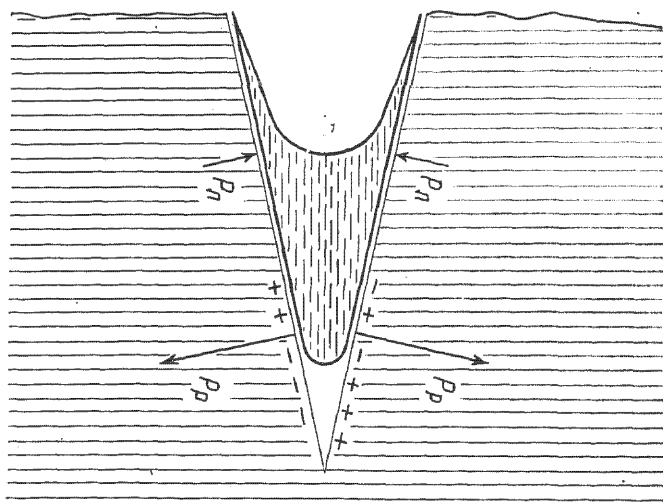


Рис. 162. Схема расклинивающего действия жидкости («эффект Ребиндера»). Объяснение в тексте.



## Микстуры с гидрофильными веществами

Если прописаны лекарственные вещества, поверхность которых легко смачивается водой, но частицы их крупные, то достаточно устойчивые микстуры-суспензии можно получить путем непосредственного растирания с водой. Агрегативная устойчивость в этом случае обеспечивается теми же факторами, какие действуют при приготовлении суспензий из природнотонких гидрофильных порошков (рецепт 127).

127. Rp. Bismuthi subnitratіs 4,0

Aq. Foeniculi 200,0

MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день. Перед употреблением взбалтывать

Висмута нитрат основной растирают в ступке с 1,5—2 мл фенхелевой воды. После получения однородной густой взвеси (пульпы) ее постепенно, при помешивании пестиком разбавляют фенхелевой водой и под конец смывают в склянку для отпуска. В своем учебнике С. Ф. Шубин рекомендовал висмута нитрат основной стабилизировать желатозой. В этом нет необходимости. Микстура, получаемая указанным выше путем, представляет собой тонкую суспензию, постепенно оседающую, но при взбалтывании легко взмучиваемую.

В данной микстуре один из стабилизирующих факторов — поверхностный потенциал — возникает в результате электролитической диссоциации поверхностного слоя взвешенных частиц висмута нитрата основного.

Устойчивость миктур-суспензий с гидрофильными веществами значительно повышается, если в пропись будут введены вещества, повышающие вязкость дисперсионной среды, не будучи сами при этом ПАВ. Например, в такие микстуры рекомендуется вводить сахарный и фруктовый сиропы. В этом случае лекарственные вещества тщательно растирают с небольшим количеством сиропа и полученную пульпу постепенно разбавляют остатком сиропа, а потом водой. Сиропы повышают вязкость микстуры, вследствие чего скорость оседания взвешенных частиц лекарственного вещества уменьшается и оно правильнее дозируется.

## Микстуры с гидрофобными веществами

К микстурам с гидрофобными веществами относятся прописи с камфорой, фенилсалицилатом, терпингидратом, ментолом, бензонафтолом и др. Мы уже указывали, что эти вещества, растертые в порошок, в воде сбиваются в комок, всплывают и больной может принять все прописанное количество в один прием.

128. Rp. Extr. Belladonnae 0,2

Phenylіі salicylatis 3,0

Aq. destill. 200,0

MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день. Перед употреблением взбалтывать

Например, если готовить лекарство по рецепту 128 простым диспергированием с водой, то фенилсалицилат всплывает в виде хлопьев, которые при взбалтывании пристаю́т к склянке. Для того чтобы предотвратить процесс агрегации частиц в гидрофобных суспензиях и придать им большую устойчивость, необходимо, как уже говорилось, вводить в системы стабилизаторы, которые гидрофилизировали бы поверхность частиц суспензий, чаще с одновременным закреплением их в петлях своих структурных сеток.

В качестве стабилизаторов в микстурах-суспензиях гидрофобных веществ применяются природные или синтетические высокомолекулярные

соединения: желатоза (продукт неполного гидролиза желатины), камеди, растительные слизи, крахмальный клейстер, природные полисахаридные комплексы метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, полиглюкин, спаны, твины, бентониты и некоторые другие. Все перечисленные вещества одновременно являются и ПАВ. В зависимости от природы диспергируемого гидрофобного вещества защитного ВМС берется половинное или равное количество (см. рецепт 128).

Разберем на примере микстуры с фенилсалицилатом и экстрактом красавки технику и эффективность его стабилизации с применением различных ВМС и ПАВ. В ступке в течение 30 с в присутствии 20 капель спирта измельчают 3 г фенилсалицилата. Затем в ступку помещают 3 г стабилизатора (кроме метилцеллюлозы и клейстера) и 3 мл воды и продолжают диспергирование еще 60 с. После этого содержимое ступки постепенно разбавляют водой и смывают в склянку для отпуска. Экстракт красавки лучше добавлять и растирать с первичной пульпой до ее разбавления. Экстракт будет находиться в виде коллоидного раствора. В случае использования метилцеллюлозы и крахмала пульпу получают сразу с помощью 5% раствора метилцеллюлозы и 5% крахмального клейстера. Проверка дисперсности суспензий фенилацетата, полученных с разными стабилизаторами, показала следующее (табл. 13).

Таблица 13

**Влияние некоторых стабилизаторов на степень дисперсности микстур-суспензий фенилсалицилата**

Стабилизатор	Количество частиц, %		
	меньше 15 км	от 15—30 мкм	от 30—45 мкм
Желатоза	82,1	17,9	0
Растительная слизь (слизь семян горчицы)	95,8	4,2	0
Комплекс растворимых полисахаридов (из солодкового корня)	100	0	0
5% крахмальный клейстер	Суспензия неустойчива		
Твин-80	62,3	32,2	5,5
5% раствор метилцеллюлозы	97,9	2,1	0

Данные табл. 13 говорят о том, что наиболее высокодисперсные суспензии фенилсалицилата можно получить с помощью 5% раствора метилцеллюлозы, желатозы, слизи из семян горчицы и полисахаридного комплекса солодкового корня.

Стабилизация суспензий высокомолекулярных соединений теперь широко используется и при приготовлении суспензии гидрофильных лекарственных веществ. Актуальным оказался, в частности, вопрос о стабилизации суспензий бария сульфата, который для рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта применяется в виде весьма концентрированных (45—55%) водных суспензий. Эти суспензии крайне неустойчивы, быстро расслаиваются, причем выпавшая дисперсная фаза трудно ресуспендируется. Для стабилизации таких суспензий предложены различные ВМС: слизь льняного семени — муцин, бентонит и др.

#### **ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ КОНДЕНСАЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ МУТНЫЕ МИКСТУРЫ**

Конденсационными методами, нашедшими широкое применение в аптечной практике, являются метод замены растворителя и химические методы.

## Метод замены растворителя

Переход вещества из молекулярно-дисперсного состояния в состояние суспензии состоит из ряда стадий с образованием систем все более и более грубой степени дисперсности. В конечном итоге система получается полидисперсной, включающей также частицы коллоидного порядка. Если вещество, переводимое в новую дисперсную среду, окажется по отношению к ней гидрофобным, то во избежание флоккуляции необходимо ввести стабилизатор, который сообщает частице заряд, а также способствует образованию адсорбционной и жидкостной оболочек из дисперсионной среды.

По методу замены растворителя получают обычно более тонкие суспензии, чем при механическом диспергировании. Внешне это муты (размер частиц 0,1—1 мкм), в связи с чем за данной группой микстур издавна закрепилось название мутных (*mixturae turbidae*). Мутные микстуры чаще всего получают при добавлении к водным растворам настоек, жидких экстрактов и некоторых других галеновых препаратов.

**Приготовление микстур с настойками и жидкими экстрактами.** Разберем широко встречающуюся пропись (рецепт 129).

129. Rp. Sol. Natrii bromidi 6,0 : 200,0  
Tincturae Convallariae  
Tincturae Valerianae aa 8,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Если к профильтрованному раствору натрия бромиды прибавить настойки, то из прозрачного бесцветного раствора образуется светло-бурая мутная жидкость. Объясняется это тем, что вещества, которые находились в растворенном состоянии в настойках, приготовленных на 70% спирте, при сильном разбавлении их выпадают в виде мельчайших гидрофильных частичек. Если в состав микстуры входят электролиты (как это имеет место в разбираемой прописи), то при стоянии в таких микстурах могут появляться легкие хлопьевидные осадки вследствие коагуляции экстрактивных веществ, перешедших в микстуру из галеновых препаратов.

Микстуры с жидкими экстрактами обычно более мутные, чем с настойками. Объясняется это тем, что жидкие экстракты как получаемые в соотношении 1:1 более богаты экстрактивными веществами, чем настойки. Необходимо также указать, что солевой корпус микстур должен быть профильтрован до прибавления к ним галеновых препаратов.

**Приготовление микстур с препаратами, содержащими эфирные масла.** В микстуры, прописываемые в качестве отхаркивающих средств, довольно часто вводят нашатырно-анисовые капли (рецепт 130), представляющие собой спиртово-аммиачный раствор анисового эфирного масла.

130. Rp. Codeini phosphatis 0,15  
Natrii benzoatis 3,0  
Liq. Ammonii anisati 2,0  
Sirupi Althaeae 30,0  
Aq. destill. 180,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3—4 раза в день

Прибавление нашатырно-анисовых капель требует особого приема, иначе при смешении с водой выделяются пластинчатые кристаллы анетол. Анетол является гидрофобным веществом и нуждается в стабилизаторе. В качестве такового могут быть использованы слизистые вещества, содержащиеся в алтейном сиропе. Для этого необходимо нашатырно-анисовые капли тщательно смешать в стаканчике с сиропом алтейного корня и эту смесь частями при взбалтывании ввести в склянку с солевым раствором, сполоснув под конец стаканчик микстурой.

Так готовят и другие микстуры с настойками и жидкими экстрактами, содержащими эфирные масла и выделяющими муть при смешении с водой, но в этих случаях получаются дисперсные системы, больше напоминающие эмульсии.

При отсутствии в прописи вязкого компонента нашатырно-анисовые капли смешивают в стаканчике с равным количеством готового солевого раствора. При этом получается, конечно, более низкодисперсная система.

### Метод химического диспергирования

Для получения тонких суспензий могут быть использованы химические реакции, в частности реакция обменного разложения. С целью получения как можно более тонких суспензий необходимо, чтобы исходные вещества находились в состоянии сильно разбавленных растворов или тонких дисперсий. Примером микстур-суспензий, получаемых химическим путем, может служить известная пропись противоядия при отравлении мышьяком — *Antidotum arsenici*. Исходными веществами для этого противоядия являются 10% раствор железа сульфата окисного (100 частей) и магния окись (20 частей). Оба вещества должны всегда иметься наготове в двух отдельных склянках, причем раствор железа сульфата окисного, уже разбавленный 300 частями воды до получения тончайшей суспензии, которую, сильно взбалтывая, тотчас смешивают с раствором железа сульфата окисного до получения однообразной бурой мутной смеси. Свежеполученный гидрат окиси железа в виде тончайшей суспензии является противоядием от мышьяка, так как, будучи принят внутрь, связывает мышьяк, попавший при отравлении в желудок и кишечник, в виде нерастворимого комплексного соединения:



Одновременно сильно развитая поверхность осадка проявляет в отношении яда свои высокие адсорбционные свойства. Магния сульфат выполняет роль слабительного средства. Перед употреблением жидкость хорошо взбалтывают.

В приведенной ниже прописи спринцевания (*enemata*) (рецепт 131) также используется принцип химического диспергирования:

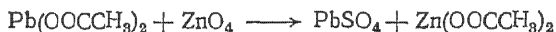
131. Rp. *Zinci sulfatis*

*Plumbi acetatis* aa 0,25

*Aq. destill.* 180,0

MDS. Для спринцевания мочеиспускательного канала. Перед употреблением взбалтывать

В результате реакции обменного разложения:



происходит образование цинка ацетата (в растворе) и свинца сульфата (в осадке). Предупреждение рекристаллизации и увеличение степени дисперсности свинца сульфата достигаются путем растирания в ступке обоих веществ (совместно) с водой. При этом острые кристаллики свинца сульфата одновременно крошатся и в случае применения лекарства не травмируют слизистую оболочку уретры.

### Отпуск и хранение микстур-суспензий

Все микстуры-суспензии отпускают только свежеприготовленными. На все виды суспензий наклеивают этикетку «Перед употреблением взбалтывать». Склянки должны быть из бесцветного стекла, чтобы

можно было видеть результаты взбалтывания. Микстуры-суспензии хранят в прохладном месте. Правильно приготовленные и сохраняемые микстуры не утрачивают дисперсности в течение назначенного срока приема лекарства (3—4 дня).

#### ГЛАВА 38

### НАСТОИ И ОТВАРЫ (INFUSA ET DECOSTA)

Настоями и отварами называются водные извлечения, получаемые из разных частей лекарственных растений *ex tempore*. Настои (*infusa*) и отвары (*decosta*) — простейшие извлечения, не требующие ни сложной аппаратуры, ни дорогостоящих или дефицитных экстрагентов. Данные обстоятельства являются одной из причин того, что эти лекарственные формы, появившиеся еще до Галена, до сих пор сохранили свое значение. В настоящее время первоначальные понятия о настоях и отварах расширились. Ими называют также водные растворы экстрактов-концентратов, специально изготовленных для этой цели.

В производстве настоев и отваров долгое время преобладали элементы эмпиризма. Когда-то были установлены общие правила их приготовления, которыми аптечные работники и руководствовались многие десятилетия.

Индивидуальный подход к приготовлению настоев и отваров начал определяться с момента выхода в свет ГФVIII (1946). Так, для приготовления настоев и отваров из сырья, содержащего алкалоиды, предложено добавлять к воде лимонную кислоту. Кроме того, сырье применяют трех степеней мелкости. Для отваров установлены разные сроки остывания. Однако все эти попытки далеко не разрешили проблемы индивидуализации, поскольку в основе методов лежит все тот же универсальный прием: заливание сырья холодной водой и нагревание на водяной бане 15 мин (настой) и 30 мин (отвары). В связи с этим не следует прекращать экспериментальные исследования, в итоге которых можно будет, наконец, установить условия, определяющие оптимальный режим приготовления аптечных водных извлечений из различных видов растительного сырья.

#### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИНАМИКУ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Приготовление настоев и отваров базируется на тех же теоретических основах, что и производство любых видов извлечений. Однако, учитывая их специфику (приготовление *ex tempore*), уместно остановиться на тех факторах, с помощью которых можно повлиять на динамику экстракционного процесса.

**Измельченность сырья.** По ГФХ для приготовления настоев и отваров части растений измельчают: кожистые листья — до частиц не более 1 мм, стебли, кору, корневище и корни — не более 3 мм, плоды и семена — не более 0,5 мм и др.

В работах отдельных исследователей предлагаются другие степени измельчения. Мы считаем, что каждый растительный материал имеет свой optimum измельчения, который должен быть установлен экспериментально.

**Разность концентраций.** С целью ускорения процесса извлечения необходимо поддерживать максимально возможное падение концентрации путем периодической подачи к частичкам растительного материала более «свежих» порций экстрагента. Это достигается перемешиванием смеси. В результате интенсифицируются все стадии экстракционного процесса. С учетом этого в ГФХ предписывается при производстве от-

варов и настоев настаивание сырья проводить при частом помешивании.

**Соотношение сырья и экстрагента.** Количество воды, которое используется для получения настоев и отваров, должно обеспечивать полноту извлечения действующих веществ. Оптимальные количества экстрагента регламентируются прописями. В ГФХ все настои и отвары по соотношению сырья (весовые части) и готовой вытяжки (объемные части) делятся на три группы:

<i>Группы настоев и отваров по соотношению сырья и вытяжки</i>	<i>Растения, относящиеся к данной группе</i>
1:10	Все растения, кроме сильнодействующих и особо оговоренных
1:30	Горичцвет, ландыш, валериана, спорынья, истод
1:400	Все растения группы сильнодействующих (наперстянка, термопсис, рвотный корень и др.)

**Степень водопоглощения.** Требуемое соотношение между сырьем и экстрагентом практически может выполняться по-разному, например, по рецепту 132.

132. Rp. Inf. radices Valerianae 6,0 : 180,0  
DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Сырье можно залить прописанным количеством воды, после настаивания на водяной бане вытяжку отделить от сырья и довести водой до прописанного количества. Добавлять воду необходимо в связи с тем, что часть ее удерживается сырьем. При таком способе приготовления происходит простое разбавление полученной вытяжки, что вряд ли можно признать целесообразным. В связи с этим рекомендуется еще перед настаиванием предварительно добавить воду в количестве, примерно равном тому, которое удерживается сырьем. Дополнительное количество воды значительно улучшает условия извлечения действующих веществ и повышает их содержание в приготовленных настоях и отварах.

Количество поглощаемой воды зависит от морфолого-анатомических особенностей сырья и степени измельчения. В ГФХ приведены коэффициенты водопоглощения для различных видов растительного сырья (табл. 14), которые показывают количество воды, удерживаемое 1 г растительного сырья стандартной степени измельчения (по ГФХ) после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки. Объем воды, необходимый для приготовления требуемого количества настоя или отвара, определяют суммированием количества извлечения, указанного в рецепте, и дополнительного количества воды. Последние рассчитывают путем умножения прописанного количества сырья на коэффициент водопоглощения.

**Продолжительность нагревания.** По ГФVIII настои готовили обливанием холодной водой и настаиванием на кипящей водяной бане в течение 15 мин. Этот метод принят и ГФХ. Предполагается, что поскольку температура вытяжки повышается постепенно, протеины, камедистые и пектиновые вещества успеют раствориться и продиффундировать раньше, чем свернутся и набухнут, и тем самым будет облегчена диффузия действующих веществ. К тому же очевидно, что 5-минутный срок настаивания вообще недостаточен, он обеспечивает лишь размягчение сырья и частичное извлечение действующих веществ.

При разборе вопроса о значении продолжительности настаивания нельзя упускать из виду скорость нагревания жидкости, которая в металлических и фарфоровых инфундирках различна.

Таблица 14

Коэффициенты водопоглощения ( $K_v$ )  
для некоторых видов растительного сырья

Сырье	$K_v$	Сырье	$K_v$
Листья крапивы	1,8	Корневище и корень кро-	
» мать-и-мачехи	3,0	вохлебки	1,7
» мяты	2,4	Корневище змеевика	2,0
» сенны	1,8	» лапчатки	1,4
» толокнянки	1,4	Корень истода	2,2
» шалфея	3,3	» солодки	1,7
Трава горичвета	2,8	Кора дуба	2,0
» зверобоя	1,6	» калины	2,0
» ландыша	2,5	» крушины	1,6
» пустырника	2,0	Цветки липы	3,4
» сушеницы	2,2	» ромашки	3,4
» хвоща полевого	3,0	Плоды шиповника	1,1
Корневище с корнями		Спорынья	2,3
валерианы	2,9		

При приготовлении водных извлечений объемом 1—3 л время нагревания на водяной бане необходимо увеличить: для настоев — до 25 мин и для отваров — до 40 мин.

**Продолжительность охлаждения.** В отечественных фармакопеях, начиная с ГФ IX (1959), предписывается процеживать настои после полного охлаждения (не менее 45 мин).

Для отваров остывание имеет меньшее значение, поэтому по ГФХ процеживать горячими через 10 мин после снятия с водяной бани все отвары, кроме отваров листьев толокнянки, корневища змеевика, коры дуба и другого растительного материала, содержащего дубильные вещества, которые процеживают немедленно. Это вызвано тем, что отвары из указанных видов сырья при охлаждении особенно быстро мутнеют.

К вопросу о значении продолжительности остывания настоев и отваров необходимо подходить также дифференцированно в зависимости от химического состава лекарственного сырья.

**Величина pH среды.** Этот фактор особенно важен для настоев и отваров, приготовляемых из сырья, содержащего алкалоиды. Подкисление воды способствует переводу труднорастворимых соединений алкалоидов (комплексы с дубильными веществами, соли труднорастворимых органических кислот) в легко растворимые соли алкалоидов. Подкисление серной кислотой применялось давно при приготовлении отвара хинной коры. Что касается подкисления других водных извлечений, содержащих алкалоиды, то на актуальность этого вопроса долгое время не обращали внимания. Начиная с ГФ VIII, в этот вопрос внесено уточнение, и теперь предписывается добавлять лимонную, виннокаменную кислоты или хлористоводородную кислоту (в пересчете на хлористый водород) в количестве, равном количеству алкалоидов, содержащихся в навеске взятого сырья. Исключение составляет спорынья, когда применяют хлористоводородную кислоту и берут ее в количестве, в 4 раза большем суммы алкалоидов, содержащейся во взятом количестве сырья.

#### АППАРАТУРА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ НАСТОЕВ И ОТВАРОВ

Для приготовления извлечений применяют закрытые сосуды, называемые инфундирками (лат. *infundo* — обливать, заваривать) (рис. 163). Материалы, из которых сделаны инфундирки, также могут влиять на качество приготовляемых в них настоев и отваров. По этой причине в

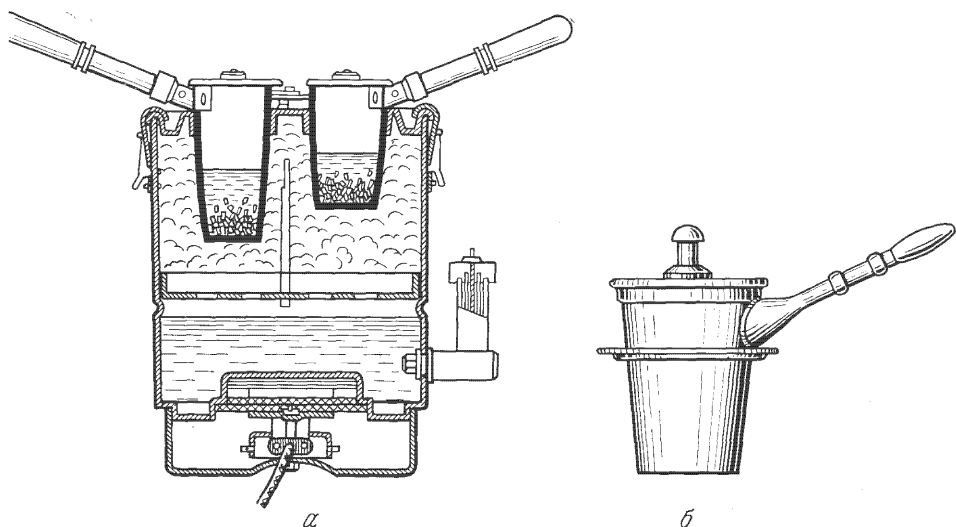


Рис. 163. Инфузионный аппарат (а) и инфундирка (б).

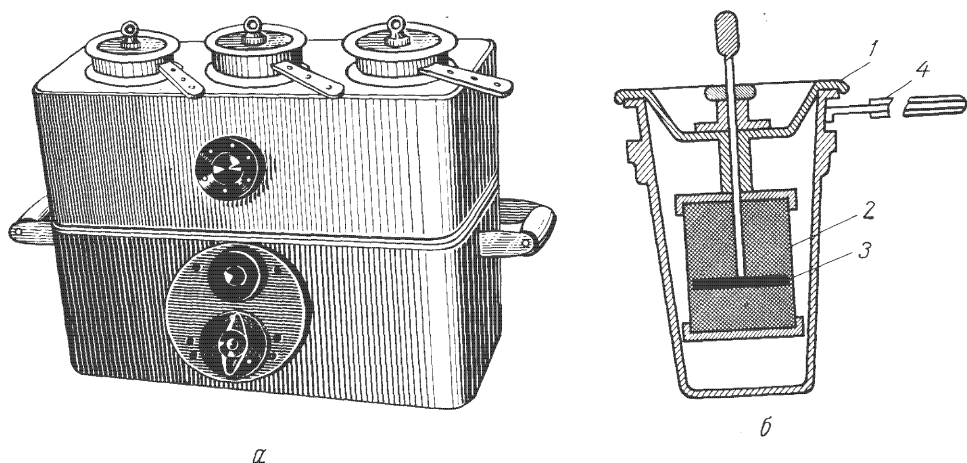


Рис. 164. Инфузионный аппарат с электроподогревом (а) и инфундирка с магнитными мешалками (б).

1 — крышка; 2 — сетчатая корзинка; 3 — отжимной диск; 4 — ручка.

аптечную практику давно вошли инфундирки, изготавливаемые из чистого олова без малейшей примеси свинца или из фарфора. Фарфоровые инфундирки применялись для приготовления извлечений, содержащих кислоты (настой спорыньи, отвары хинной коры и др.). В дальнейшем оловянные инфундирки были заменены меднолужеными, которые также отличаются быстрой прогреваемостью и прочностью.

ГФХ вместо алюминиевых узаконила (наряду с фарфоровыми и эмалированными) инфундирки из нержавеющей стали. Такие же инфундирки приняты ГФХ.

Нагревание инфундинок проводится на специальных водяных (паровых) банях, называемых инфундирными аппаратами (рис. 163, а). Инфузионные аппараты обычно рассчитаны на 2, но могут быть и на 3—4 инфундирки. Современные инфундирные аппараты нагреваются электричеством.

Инфузионный аппарат новой конструкции с настоянными перфорированными сосудами и отжимным приспособлением предложили



О. И. Белова и В. А. Миронова. Такая инфундирка (рис. 164, б) изготовляется из нержавеющей полированной стали марки Х18Н9Т, стойкой в кислых средах. Сырье загружают в сетчатые корзинки<sup>1</sup>, которые опускают в инфундирный стакан. На дно инфундирного стакана укладывают магнитные лопасти (магнитные стержни длиной 10—15 мм). Вращаясь при помощи магнитов, они создают вихревое движение в стакане, чем достигается лучший контакт растворителя и растительного материала. Отжим сырья производят при помощи перфорированного отжимного диска со штоком и рукояткой, подвижно смонтированными в крышке инфундирки.

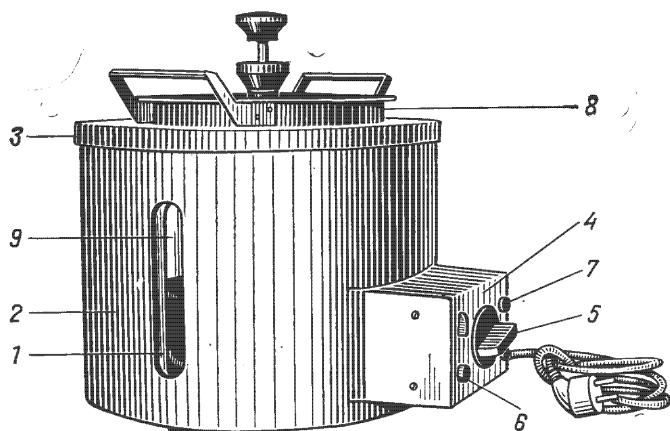
Инфундирный аппарат (рис. 164, а) состоит из станины, корпуса, комплекта из 6 инфундирок (3— по 500 мл и 3— по 250 мл), комплекта магнитных лопастей. Корпус из нержавеющей стали вмещает 4 л воды. На крышке корпуса 3 комфорки для инфундирок. С тыльной стороны с корпусом двумя нижними и двумя верхними трубками соединен конденсатор. Во время работы из корпуса через верхние трубки пар проникает в конденсатор, а через нижние — образующийся конденсат поступает обратно в корпус. Вода наливается через воронку в крышке корпуса; имеется водомерное стекло. Для слива воды на задней стенке установлен кран. Внутри корпуса расположены два трубчатых электронагревательных элемента мощностью 400 и 600 Вт. Внутри станины, изготовленной из алюминиевого литья, вмонтирован электронагреватель, который приводит в движение 3 установленных там же подковообразных магнита. Пульт управления находится на передней стенке панели, сверху — тумблер для включения электронагревателя, внизу — переключатель нагревательных элементов. Поворотом ручки до отметки «разогрев» включают оба нагревательных элемента. После того как вода закипит, ручку переводят на отметку «работа». При этом включается элемент на 600 Вт, что достаточно для равномерного кипения воды. Аппарат производится Киевским заводом медицинского оборудования.

ЦАНИИ (1971) разработана новая более простая конструкция аппарата на 2 инфундирки без магнитных мешалок. Аппарат имеет следующие конструктивные особенности. Ванна аппарата защищена металлическим кожухом, который предохраняет обслуживающий персонал от ожогов при эксплуатации. В полость между стенками ванны и кожухом в верхней части аппарата помещена холодильная трубка, предназначенная для конденсации избытка пара, образующегося в ванне при работе аппарата. Сконденсировавшийся в трубке пар стекает в ванну, благодаря чему уменьшается парение, и в ванне длительное время сохраняется постоянный уровень воды. Аппарат снабжен перфорированными корзинками, в которые загружается измельченное растительное сырье. Они, как и стаканы, выполнены из полированной нержавеющей стали марки Х18Н9Т и снабжены отжимающим диском, который прикреплен к вертикальному штоку, подвижно смонтированному на крышке инфундирного стакана. С помощью этого диска при работе аппарата можно вручную перемешивать приготавливаемые настои и отвары, а по окончании работы отжимать из растительного сырья остаток вытяжки.

В условиях аптек лечебно-профилактических учреждений, а также межбольничных и крупных хозрасчетных аптек настоек и отваров приготавливают в объеме от 1 до 3 л (2,3). В связи с этим Киевским СКБ диагностической аппаратуры и ВНИИФ разработана новая модель инфундирного аппарата АИ-3000 с инфундирным сосудом номинальной вместимостью 3000 мл (рис. 165).

<sup>1</sup> То же из стали Х18Н9Т.

Рис. 165. Инфундирный аппарат АН-3000. Объяснение в тексте.



Аппарат состоит из цилиндрического корпуса 1, выполненного в виде водяной бани с водомерным стеклом и встроенными электронагревателями. Водяная баня закрыта металлическим кожухом 2 с декоративным кольцом-конфоркой 3. На кожухе 2 укреплена панель управления 4 с переключателем мощности 5, сигнальными лампами 6 и предохранителями 7. В нерабочем состоянии конфорка водяной бани закрывается крышкой, а при работе в нее вставляют инфундирный сосуд 8, внутри которого размещен перфорированный стакан с описанным выше отжимным устройством.

В перфорированный стакан помещают навеску лекарственного растительного сырья, а в инфундирный сосуд наливают дистиллированную воду до отметки на водомерном стекле 9. Конфорку закрывают крышкой и включают аппарат в сеть, установив переключатель мощности в положение «3», соответствующее максимальной мощности (1200 Вт). После закипания воды в водяной бане (примерно через 30 мин) в ее конфорку устанавливают заполненный инфундирный сосуд, а после повторного закипания переключают мощность аппарата на режим поддержания кипения (положение переключателя «2» или «Т» соответствующие 600 и 300 Вт). По истечении регламентированного времени приготовления извлечения аппарат отключают от сети, инфундирный сосуд вынимают из конфорки водяной бани и после охлаждения до комнатной температуры из сырья с помощью соответствующего устройства отжимают остатки вытяжки.

Для удобства работы в комплекте аппарата предусмотрены два инфундирных сосуда с перфорированными стаканами, поэтому во время охлаждения приготовленного препарата во втором инфундирном сосуде можно подготавливать следующую пропись. Все детали аппарата, контактирующие с настоями и отварами, изготовлены из индифферентных коррозионностойких материалов.

#### ПРОПИСЫВАНИЕ НАСТОЕВ И ОТВАРОВ

При выписывании рецепторов на настои и отвары врач обычно указывает необходимые количества сырья и настоя или отвара (рецепт 133 а).

133а. Rp. Inf. Herbae Adonidis vernalis 6,0: 180,0  
(6,0—180,0; ex 6,0—180,0)  
DS.

Однако врач может ограничиваться указанием общего количества лекарства (рецепт 133б).

133б. Rp. Inf. Herbae Adonidis vernalis 200,0  
DS.

В этом случае аптека руководствуется указаниями фармакопей, т. е. зная, что горицвет относится к группе растений, из которых настои приготавливают в соотношении 1:30, готовят настой из 6 г травы горицвета.

Настои и отвары могут прописываться «Cito». При поступлении таких рецептов настаивание проводят на кипящей водяной бане в течение 25 мин, после чего жидкость охлаждают искусственно.

#### ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ НАСТОЕВ И ОТВАРОВ

**Настои и отвары из сырья, содержащего алкалоиды.** Для подкисления применяют 1% раствор лимонной или виннокаменной кислоты или 0,8% раствор хлористоводородной кислоты. При использовании коры хинного дерева подкисление воды хлористоводородной кислотой более желательно, чем лимонной или винной. Настои термопсиса не нуждаются в подкислении, поскольку алкалоиды, находящиеся в траве в форме как солей, так и оснований, легко растворимы в воде.

В равной степени заслуживает внимания рекомендация А. Л. Дедовой о том, что для водных извлечений спорыньи оптимальными условиями являются 30-минутное настаивание на кипящей водяной бане и быстрое охлаждение извлечения (так как алкалоиды спорыньи термолabileны). Иначе говоря, из спорыньи целесообразнее готовить отвары, а не настои. Спорынья должна применяться свежестолченная, поскольку находящееся в склероциях жирное масло быстро прогоркает. Если растительное сырье содержит алкалоиды в большем количестве, чем требуется по ГФХ, то навеску сырья соответственно уменьшают. Сырье с меньшим содержанием алкалоидов для изготовления настоев и отваров не применяют.

**Настои из сырья, содержащего сердечные гликозиды.** Имеются в виду настои листьев наперстянки и травы горицвета; настой ландыша в рецептуре не встречается. Весьма существенным моментом в технологии этой группы настоев является строгое соблюдение установленной степени измельчения, длительности настаивания и температурного режима. Сердечные гликозиды — весьма термолabileные вещества, и отклонение от установленного режима влечет за собой их расщепление до генинов, обладающих меньшей биологической активностью. Укорачивание срока охлаждения приготовленных настоев затрудняет переход в вытяжку наперстянки нерастворимого в воде дигитоксина (солюбилизированного сапонинами), а в вытяжку горицвета — адонитоксина. Настои наперстянки и горицвета должны приготавливаться из сырья, по биологической активности отвечающего требованиям ГФХ. В случае более высокого валора необходимо произвести пересчет и взять сырья соответственно меньше. Сырье с меньшей биологической активностью для изготовления настоев не применяют.

**Отвары из сырья, содержащего антрагликозиды.** Из сырья, содержащего антрагликозиды (корневище ревеня, кора крушины, ягоды жостера, листья сенны), приготавливают отвары, поскольку форма настоя вследствие морфолого-анатомических особенностей сырья не обеспечивает полного перехода действующих веществ. Однако чрезмерное удлинение срока нагревания (свыше 30 мин) вызывает расщепление оксиметилантрахинонов (Тележко Н. И.). Отвары ревеня и коры крушины необходимо процеживать немедленно после снятия с водяной бани.

Процеживание через 45 мин приводит к уменьшению содержания оксиметилантрахинонов. Для отвара листьев сенны необходимо полное охлаждение, чтобы избежать перехода в вытяжку смолистых веществ, оказывающих побочное действие.

**Отвары из сырья, содержащего сапонины.** Из сырья, содержащего сапонины (корень сенегги, корень истода, корневище и корни синюхи, солодковый корень и др.), готовят всегда отвары. По данным литературы, наиболее полное извлечение сапонинов происходит при слегка щелочной реакции. В связи с этим если в отвар, например сенегги или синюхи, по прописи будет введен натрия гидрокарбонат, некоторое количество его (1 г натрия гидрокарбоната на 10 г сырья) полезно добавлять перед настаиванием. В отношении солодкового корня нами установлено, что настаивание свыше 30 мин ведет к заметной потере глицирризина в отваре.

**Отвары из сырья, содержащего дубильные вещества.** Из сырья, которое служит источником дубильных веществ (дубовая кора, корневище змеевика, корневище лапчатки и др.), всегда готовят отвары. Весьма существенное влияние на полноту извлечения дубильных веществ оказывает степень измельчения растительного материала. По данным Г. С. Михайловой, содержание экстрактивных, в том числе дубильных, веществ в отварах коры дуба нарастает по мере раздробления сырья, достигая оптимума при частицах размером 0,2 мм. Для плотных кожистых листьев, покрытых с обеих сторон толстой кутикулой, пропитанной церином (например, листья толокнянки), рациональной формой извлечения являются только отвары. Ошибочность прописывания толокнянки в форме настоев видна из табл. 15.

Т а б л и ц а 15

Влияние условий извлечения на качество вытяжек толокнянки

Форма извлечения	Пропись ]	Содержание, %	
		дубильных веществ	арбутина
Отвар Настой	10,0:200,0	3,26	13,16
	10,0:200,0	1,95	9,07

В ГФХ имеется специальное указание о том, что в случае, если из листьев толокнянки будет прописан настой, следует готовить отвар.

**Настои из сырья, содержащего эфирные масла.** С целью перевода в раствор максимального количества эфирного масла настои из эфиромасличного сырья следует готовить в инфундирках, тщательно закрытых крышками. В равной степени не следует перемешивать содержимое инфундирки в процессе настаивания и процеживать не остывшие вытяжки. Исследования показали, что по методу ГФХ настои получаются всегда лучше, чем по какому-либо другому методу.

**Настои и отвары из сырья, содержащего слизистые вещества.** Эта группа водных извлечений отличается от обычных настоев и отваров высокой вязкостью, обусловленной переходом в вытяжку высокомолекулярных природных соединений — слизей. Как и за растворами камедей и крахмала, рассмотренными нами в группе растворов высокомолекулярных соединений, за этой группой извлечений издавна закрепилось название слизи (mucilagines).

Настой или слизь алтейного корня (Infusum Althaeae, Mucilago Althaeae) можно рассматривать как холодный настой (Infusa frigide parata). По старым отечественным фармакопеям, а также по

фармакопеям многих других стран 5 частей изрезанного алтейного корня заливают 100 частями воды комнатной температуры и оставляют настаиваться в течение 30 мин; далее в прописях есть некоторые особенности. Например, по Швейцарской фармакопее настаивание производят при частом помешивании, после чего настой процеживают через марлю с тонким слоем ваты и доводят до требуемой массы водой, процеженной сквозь тот же фильтр. По указаниям отечественных фармакопей вытяжку сливали, не выжимая остатка и не доводя ее до прописанного количества. Таким образом, по Швейцарской фармакопее считается возможным присутствие в настое некоторого количества крахмала. Поскольку не приписывалось доведение полученного настоя до заданной массы, в отличие от настоев других растений настоек алтейного корня отпускали без разбавления.

Исследования, проведенные на кафедре аптечной технологии лекарственных фармацевтического факультета I Московского медицинского института, показали, что по фармакопейной прописи получается всего 74—77 частей настоя. Недостающая часть вытяжки прочно удерживается набухшим растительным материалом. В связи с этим, чтобы получить 100 частей настоя, необходимо соответственно увеличить количество исходных веществ в прописи. Зная фактический выход настоя из 5 частей корня и 100 частей воды, нетрудно вывести для этого случая расходный коэффициент, который будет равен 1,3. Таким образом, чтобы получить 100 г настоя, нужно взять 6,5 г корня ( $5 \times 1,3$ ) и 130 мл воды ( $100 \times 1,3$ ). Для получения настоя алтея при меньших соотношениях применяют коэффициенты: 1,2 при 4 : 100; 1,15 при 3 : 100; 1,1 при 2 : 100 и 1,05 при 1 : 100.

Слизь салепа (*Mucilago Salep*) готовят в соотношении 1 : 100. 1 г среднетонкого порошка клубней ятрышника в сухой склянке смачивают 1 мл спирта, который зернит материал и способствует затем лучшему проникновению воды. Полученную смесь взбалтывают с 10 мл холодной воды, немедленно прибавляют 88 мл кипящей воды и взбалтывают до охлаждения жидкости.

Порошок салепа нельзя сразу обдавать кипятком, так как при этом образуются комки слизи и разбухшего крахмала (импликация), в результате чего вода не может проникнуть к склеенным частицам. Предварительное смачивание спиртом способствует вытеснению воздуха из массы, а взбалтывание с холодной водой дает возможность получить равномерную взвесь. Слизь получается гуще и равномернее, если взбалтывание производят достаточно долго (вручную 30 мин, на трясунке 15 мин). Взбалтывание до полного охлаждения (как требовалось раньше) не повышает вязкости. Слизь пропускают через марлю, после чего дают окончательно остыть.

При искусственном охлаждении слизь через непродолжительное время разделяется на два слоя: нижний — студенистый и верхний — водянистый (синерезис). Готовят слизь только *ex tempore*, так как она быстро прокисает.

Слизь льняного семени (*Mucilago seminis Lini*) готовят в соотношении 1 : 30. Льняное семя помещают в склянку, быстро обмывают холодной водой (от пыли), после чего обдают горячей водой (температура около 95°C) и взбалтывают в течение 15 мин. Образовавшуюся слизь отделяют от семян процеживанием сквозь холст. Поскольку слизь находится в эпидермисе семенной оболочки, она извлекается быстро. Нельзя применять измельченные семена или жмых, так как при этом в слизь перейдут белковые и красящие вещества, а также продукты прогоркания жирного масла.

Слизь семян айвы (*Mucilago seminis Cydoniae*) готовят в соотношении 1 : 50. Извлечение проводят из цельных семян (слизь

находится в эпидермисе) холодной водой путем встряхивания в течение 5 мин. Раньше эту слизь готовили на розовой воде.

Слизь блошного семени (*Mucilago seminis Plantaginis psyllii seu majoris*) готовят в соотношении 1:10 путем взбалтывания семян с горячей водой или кипятком. Слизь блошного семени применяют при лечении хронических, атонических и спастических запоров. С этой же целью назначают слизь семян большого подорожника.

### **Получение настоев и отваров из концентратов и другие приемы интенсификации их приготовления**

Проблема ускорения отпуска настоев и отваров разрешена внедрением в аптечную практику жидких и сухих экстрактов-концентратов. В связи с этим необходимо обратить внимание на недопустимость приготовления в аптеках примитивных концентратов путем простого изменения соотношения между сырьем и экстрагентом (увеличение количества сырья и уменьшение количества воды) и использования их при приготовлении настоев. Уменьшение количества экстрагента (по отношению к сырью) существенно отражается на содержании в таких «концентратах», а следовательно, и в приготавливаемых настоях в первую очередь алкалоидов, а также других фармакологически активных веществ.

Приготовление аптечных извлечений можно ускорить, используя примерно те же приемы и направления, о которых говорилось в разделе о заводском производстве извлечений.

### **Добавление лекарственных веществ в настои и отвары**

Водные извлечения часто служат средой для включения разнообразных лекарственных веществ. В результате получают усложненные прописи настоев и отваров, которые, если они предназначены для внутреннего применения, называют микстурами. При приготовлении таких микстур препараты растворяют в процеженном и охлажденном настое или отваре, после чего еще раз процеживают. Использование концентрированных растворов медикаментов в этих случаях не допускается. Сиропы, ароматные воды, настойки и жидкие экстракты добавляют к готовому настою или отвару, отмеривая их по объему. Если используют экстракты-концентраты, то солевые ингредиенты вводят также в виде концентрированных растворов.

134. Rp. Inf. Herbae Thermopsidis 0,1 : 200,0  
Natrii hydrocarbonatis  
Natrii benzoatis —  
Liq. Ammonii anisati aa 1,0  
Sirupi Althaeae 20,0  
MDS.

Объем микстуры равен 221 мл. Микстуру приготавливают с применением сухого экстракта термопсиса (1:1). В подставку помещают 0,1 г сухого экстракта термопсиса, растворяют в 170 мл воды и процеживают в склянку для отпуска, содержащую 20 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната (1:20) и 10 мл 1% раствора натрия бензоата (1:10). Затем добавляют предварительно смешанные алтейный сироп (20 мл) и нашатырно-анисовые капли (1 мл).

135. Rp. Inf. Herbae Adonidis vernalis 6,0 : 180,0  
Natrii bromidi 6,0  
Codeini phosphatis 0,15  
MDS.

В склянку для отпуска отмеривают 136,5 мл воды, 1,5 мл 10% раствора кодеина фосфата (пипеткой), 30 мл 20% раствора натрия бромида, 12 мл жидкого экстракта — концентрата горичцвета. Во избежание выпадения в осадок труднорастворимого кодеина бромида необходимо вначале натрия бромид и кодеина фосфат растворить порознь, в отдельных частях настоя, а потом слить их вместе.

136. Rp. Decocti rad. Polygalae tenuifoliae ex 10,0 : 200,0  
Elixiris pectoralis 5,0  
Natrii hydrocarbonatis 3,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Для более полного извлечения сапонинов отвар истода необходимо приготовить после растворения в воде 1 г натрия гидрокарбоната. Остальное количество натрия гидрокарбоната растворяют уже в готовом отваре и под конец добавляют грудной эликсир.

137. Rp. Decocti rad. Rhei 5,0 : 180,0  
Magnesii sulfatis 5,0  
Ol. Menthae piperitae gtt. III  
Sirupi simplicis 15,0  
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В приготовленном отваре вначале растворяют магния сульфат (кристаллический), затем вводят смесь сиропа с мятным маслом.

138. Rp. Decocti corticis Quercus 10,0 : 150,0  
Aluminis 2,0  
Glycerini 15,0  
MDS. Для полоскания рта

Сразу после изготовления к процеженному и остывшему отвару примешивают глицерин, после чего добавляют квасцы, растворенные в небольшом количестве воды. Отвар мутен и при стоянии выделяет лишь незначительный осадок. При добавлении вначале квасцов они в обилии осаждают дубильные вещества.

139. Rp. Mucilaginis rad. Althaeae 180,0  
Elixiris pectoralis  
Liq. Ammonii anisati —  
Natrii hydrocarbonatis aa 3,5  
MDS. Принимать по 1 чайной ложке каждые 3 ч

После получения мацерата в нем растворяют натрия гидрокарбонат, затем вводят нашатырно-анисовые капли, предварительно смешав их в стаканчике с частью настоя. Под конец к микстуре добавляют грудной эликсир.

140. Rp. Mucilaginis Salep 200,0  
Bismuti subnitratiss 10,0  
Tincturae Opii simplicis gtt. X  
MDS.

Вначале готовят слизь, после чего с небольшим ее количеством (5—6 мл) — тонкую суспензию висмута нитрата основного, которую затем маленькими порциями слизи смывают из ступки в склянку. Под конец добавляют опийную настойку.

### Случаи нерациональностей в прописях микстур-настоев и микстур-отваров

В дисперсологическом отношении такие микстуры являются комбинированными дисперсными системами, поскольку они, как правило, являются сочетанием истинных растворов с золями, иногда содержа-

щими суспензированные эмульгированные фазы. При их приготовлении приходится иногда учитывать, насколько совместимы добавляемые лекарственные вещества с веществами, извлеченными из растительного сырья. Так, в микстуре по прописи 141 под влиянием электролита — кальция хлорида коагулируются экстрактивные вещества валерианового корня, в том числе слизистые вещества и крахмал.

141. Rp. Inf. rad. Valerianae 10,0 : 200,0  
Calcii chloridi 10,0  
Codeini 0,2  
MDS.

Исследования показали, что часть кодеина адсорбируется объемистым рыхлым осадком. Чаще же всего изменения в микстурах-настоях (отварах) называются причинами химического порядка. В частности в определенных условиях могут выпадать осадки оснований алкалоидов (рецепт 142).

142. Rp. Inf. rad. Valerianae 6,0 : 180,0  
Acidi ascorbinici  
Themisali aa 5,0  
MDS.

Водные растворы темисала в результате гидролиза всегда имеют щелочную реакцию (рН до 11,0), обусловливаемую едким натром, который образуется при гидролизе темисала, что обеспечивает его устойчивость. Аскорбиновая и валериановая кислоты ухудшают растворимость темисала. Выделяется свободный теобромин, и одновременно выпадает салициловая кислота.

Часто причиной образования осадков являются дубильные вещества, извлекаемые из растительного материала (рецепты 143, 144).

143. Rp. Decocti foliorum Uvae ursi 10,0 : 200,0  
Hexamethylenitetramini 4,0  
Coffeini-natrii benzoatis 1,5  
Extr. Belladonnae 0,15  
MDS.

В микстуре образуется обильный бурый хлопьевидный осадок, состоящий из танатов гексаметилентетрамина, кодеина и тропановых алкалоидов.

144. Rp. Inf. herbae Adonidis vernalis 8,0 : 200,0  
Extr. Crataegi 25,0  
T-rae Convallariae 6,0  
Kalii bromidi 5,0  
MDS.

Дубильные вещества, присутствующие в экстракте боярышника, взаимодействуют с сердечными гликозидами из настоя горичвета и настойки ландыша. Образуется аморфный ядовитый осадок.

Изменение рН среды настоев и отваров тоже может служить причиной порчи лекарств (рецепты 145, 146, 147).

145. Rp. Inf. Radicibus Althaeae 200,0  
Apomorphini 0,05  
Morphini hydrochloridi 0,03  
Elixiris pectoralis 5,0  
MDS.

В щелочной среде, создаваемой грудным эликсиром, хлористоводородный апоморфин разлагается. Выделяющийся при этом в осадок апо-



морфин-основание весьма быстро окисляется кислородом воздуха, и продукты его окисления окрашивают микстуру в зеленый цвет.

146. Rp. Decocti radicibus Polygalae 5,0 : 150,0  
Liq. Ammonii anisati 4,0  
Sirupi Rubi idaei 30,0  
MDS.

В присутствии нашатырно-анисовых капель цвет малинового сиропа грязно-серый.

Вследствие щелочной среды, обусловленной барбитал-натрием, происходит разложение хлоралгидрата с образованием хлороформа. Последний ощутим по ясно выраженному запаху. Значительно серьезнее изменения качества лекарств, визуальное наблюдение которого (рецепт 148).

147. Rp. Chlorali hydrati  
Barbitali-natrii aa 2,0  
Inf. rad. Althaeae  
Aq. Menthae aa 60,0  
MDS.

Признаками порчи водных извлечений являются изменение цвета, муть, образование пленки, появление осадка и необычного, чаще кислого запаха. Порча, вызванная микробами, естественно, сопровождается и глубокими физико-химическими изменениями, приводящими к распаду действующих веществ.

148. Rp. Inf. foliorum Digitalis 0,5 : 200,0  
Natrii hydrocarbonatis  
Liq. Ammonii anisati aa 4,0  
MDS.

Приготовление водных извлечений должно протекать в строго гигиенических условиях. На дому у больных также необходимо соблюдать предупреждение фармакопей о правильном хранении. В связи с нестойкостью водных извлечений представляет интерес вопрос о добавлении к ним безвредных для организма консервирующих веществ.

В некоторых зарубежных фармакопеях (Польша, Румыния и др.) узаконено добавление нипагина с нипазолом (10:1) до 0,15% или нипагина до 0,1%.

### Отпуск и хранение аптечных извлечений

Фармакопея требует, чтобы настои, отвары и слизи отпускались всегда свежеприготовленными. На склянках должна быть наклеена этикетка «Сохранять в прохладном месте». Объяснение заключается в том, что вытяжки вследствие обилия в них питательных веществ (сахар, крахмал, слизь, протеины и т. д.) являются весьма благоприятной средой для развития микроорганизмов. Исследования, проведенные П. Н. Кашкиным, показали, что сам растительный материал является носителем микрофлоры. Так, на корнях валерианы, алтея, сенеги, листьях наперстянки, толокнянки и др. были обнаружены споровые микробы *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. mesentericus*, флюоресцирующие палочки, а из грибов *Actinomycetes*, *Penicillium*, *Mucorales* — дрожжи.

При приготовлении водных извлечений стерильность их не может быть достигнута, поскольку ни экспозиция, ни температура нагревания для этого недостаточны. По этой причине даже свежеприготовленные извлечения содержат в большей или меньшей степени как вегетативные, так и споровые формы микроорганизмов.

**ЛИНИМЕНТЫ (LINIMENTA)**

Линиментами, или жидкими мазями, называются лекарственные формы, представляющие собой густые жидкости или студнеобразные массы, применяемые наружно путем втирания их в кожу (лат. *linire* — втирать). Если исходить из природы вещества, являющегося основой линимента и придающего ему определенную консистенцию, то среди этой группы лекарственных форм можно различать линименты, содержащие жирные масла (*olimenta*) и мыла (*saponimenta*). В физико-химическом отношении линименты также неоднородны и могут быть растворами, эмульсиями, суспензиями и комбинированными дисперсными системами.

Нормируются линименты по фармакопее (линимент аммиачный — по ГФІХ) или большей частью ВФС (МРТУ).

**ЛИНИМЕНТЫ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ**

Приготовление линиментов — эмульсий и суспензий — в заводских условиях потребовало изыскания новых эмульгаторов, поскольку эмульгаторы, применяемые в аптечной практике, не обеспечивали должной сохранности вновь предлагаемых лекарств при их хранении и транспортировке. Ценными в этом отношении веществами оказались в частности: 1) эмульгатор № 1 ВНИХФИ; 2) производные триэтаноламина и жирных кислот; 3) эмульгаторы Т-1 и Т-2; 4) твинны и спаны.

**Способы приготовления и аппаратура**

При приготовлении линиментов в заводских условиях находят применение способы: 1) смешения; 2) размалывания в жидкой среде; 3) раздробления с помощью ультразвука. Выбор способа приготовления зависит от ожидаемой степени дисперсности лекарственных веществ и особенностей исходных веществ, в том числе эмульгатора.

**Смешение фаз**

Смешением могут быть получены лишь линименты-смеси и легко образующиеся эмульсии. Простейшим способом является использование для этой цели планетарных и пропеллерных мешалок. Эмульсии, получаемые путем взбалтывания или перемешивания, как правило, грубо- и полидисперсны (состоят из капелек разных размеров) и для повышения устойчивости часто нуждаются в дополнительной гомогенизации.

Более тонкодисперсные эмульсии получают с помощью турбинных установок. В турбинном распылителе (рис. 166) одна дисперсная фаза подается по трубе 2 снизу, другая (с растворенным в ней эмульгатором) — по трубе 3 сверху. При вращении турбины 1 обе дисперсные фазы с большой скоростью вылетают, распыляясь, через сопла 4 в перпендикулярных направлениях и у выхода из сопла в точке скрещения стрелок смешиваются, образуя эмульсию. В других конструкциях турбинных смесителей турбина вращается в непрерывной фазе и подает в нее другую фазу, распыленную до степени тумана.

**Размалывание в жидкой среде**

Для приготовления суспензий и эмульсий, содержащих нерастворимые твердые вещества, мешалки и турбины малоприменимы, поскольку не обеспечивают высокой дисперсности твердой фазы. В этом случае

Рис. 166. Схема турбинного распылителя для получения эмульсий. Объяснение в тексте.

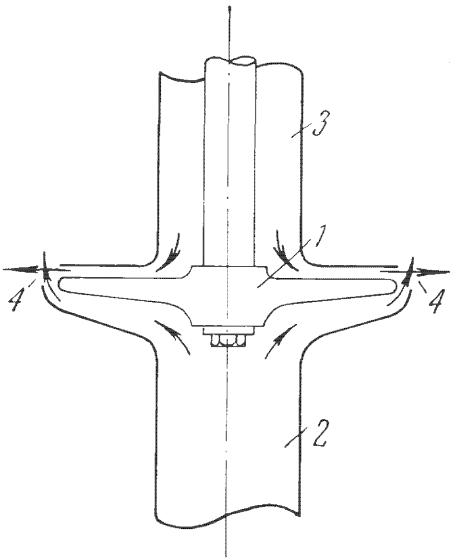
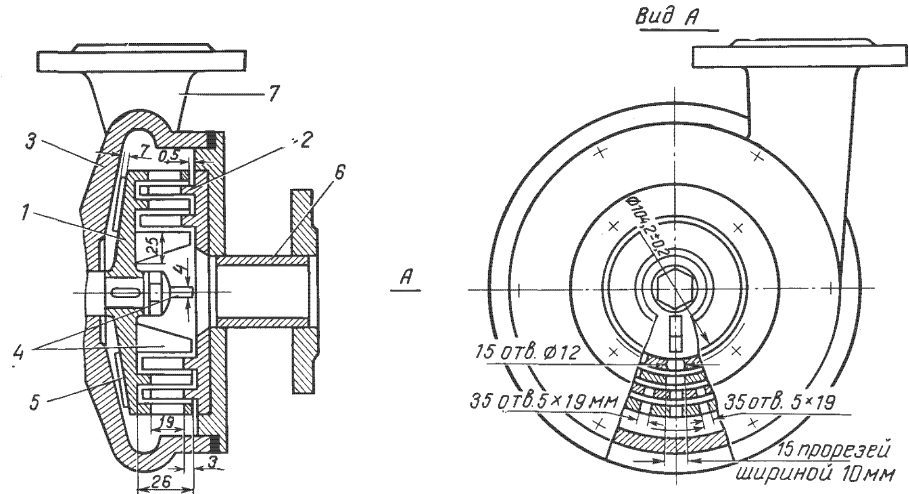


Рис. 167. Роторно-пульсационный аппарат (РПА). Объяснение в тексте.



применяются роторно-пульсационный аппарат и разных конструкций коллоидные мельницы.

**Роторно-пульсационный аппарат (РПА).** Аппарат (рис. 167) состоит из ротора 1 и статора 2, встроенных в корпус 3. Кромки прорезей во внутреннем цилиндре статора выполнены заостренными, а отверстия на наружных цилиндрах ротора и статора имеют овальную форму. Во внутренней зоне ротора и снаружи установлены по четыре радиальные лопасти 4 и 5. Обработываемая среда поступает по входному патрубку 6 и удаляется из аппарата через патрубок 7. Ротор вращается со скоростью 47 об/с с помощью электродвигателя.

**Коллоидные мельницы.** В современных коллоидных мельницах размалывание происходит в жидкой среде при помощи удара или растирания.

Соотношение твердой и жидкой фаз колеблется в пределах от 1:2 до 1:6 в зависимости от свойств твердого измельчаемого материала. Коллоидное измельчение является сложным и малоизученным процессом. Конструкции коллоидных мельниц, имеющих промышленное при-

Рис. 168. Роторно-бильная коллоидная мельница. Объяснение в тексте.

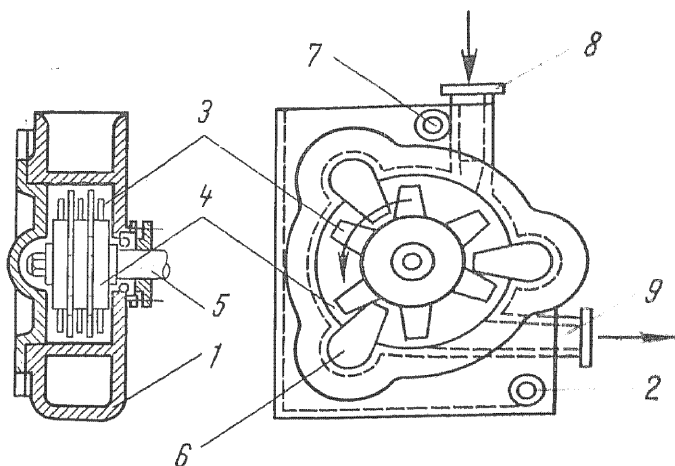
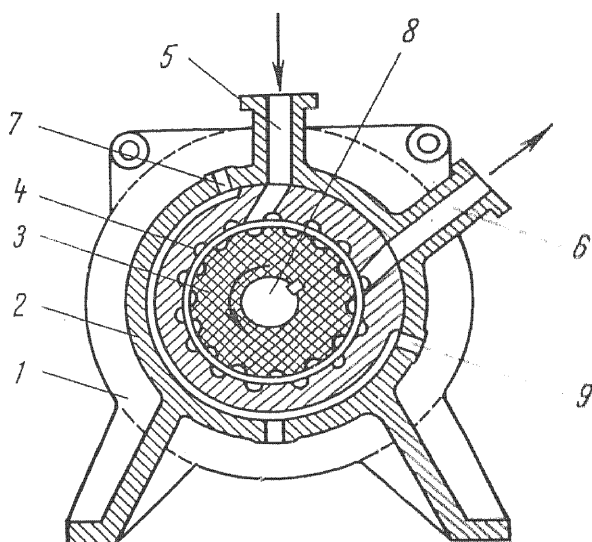


Рис. 169. Виброкавитационная коллоидная мельница. Объяснение в тексте.

менение, немногочисленны. Наибольший интерес для фармацевтической промышленности представляют бильные и виброкавитационные мельницы.

В роторно-бильной коллоидной мельнице (рис. 168) суспензия, подлежащая измельчению, подается через штуцер 8 в корпус 1, где проходит между билами 3, укрепленными на роторе 4, вращающемся на валу 5, и контрударниками 6, закрепленными неподвижно в корпусе. Ряды



бил ротора расположены между рядами контрударников корпуса. Измельченный материал выходит из штуцера 9. Если степень измельчения недостаточна, суспензия пропускается через мельницу вторично. Корпус измельчителя можно охлаждать. Предназначенная для этого жидкость поступает через штуцер 2 и выводится через штуцер 7.

Вследствие высокой скорости движения бил и частиц и их встреч с контрударниками в мельнице развивается значительный кавитационный эффект, поэтому такие мельницы иногда называют кавитационными измельчителями. Они могут также использоваться для получения и гомогенизации эмульсий. Производительность такой мельницы с диаметром ротора 200 и 800 мм и скоростью вращения 3000—12 000 об/мин составляет до 100 кг суспензии в час.

Виброкавитационная коллоидная мельница изображена на рис. 169. Измельчитель состоит из статора 2 и ротора 3, находящихся в корпусе 1. На поверхности статора и ротора нанесены канавки 4, направленные вдоль них. Суспензия через штуцер 5 поступает в кольцевой зазор между статором и ротором и выходит через штуцер 6. При вращении ротора на валу 8 со скоростью 18 000 об/мин частицы суспензии, дви-

гаясь от канавок ротора к канавкам статора, совершают колебания большой частоты, близкие к ультразвуковым, и измельчаются до размера 1 мкм. Мельницу можно охлаждать; охлаждающая жидкость проходит через штуцеры 7 и 9. Производительность виброкавитационной коллоидной мельницы с диаметром ротора 500 мм составляет 500—700 кг суспензии в час.

Для гомогенизации эмульсий применяют также специальные аппараты-гомогенизаторы, имеющие разное устройство. В гомогенизаторах одного типа грубодисперсная эмульсия под высоким давлением продавливается через узкие каналы и щели. В гомогенизаторах другого типа эмульсия под воздействием центробежной силы, возникающей при вращении диска, продавливается через щели в этом диске, распыляясь до состояния тумана. Эмульсия подается через полую ось.

### Ультразвуковое диспергирование

При воздействии ультразвуковых волн на жидкость возникает явление кавитации, заключающееся в следующем: ультразвуковые волны обладают собственным давлением на жидкость, которое накладывается на постоянное гидростатическое давление, определяемое, как известно, высотой столба жидкости и давлением газа над поверхностью этой жидкости. Если в жидкости распространяется ультразвуковая волна, оказывающая давление 1 атм, то в моменты сжатия суммарное давление в жидкости будет равно 2 атм. В фазе же разрежения давление ультразвука противодействует атмосферному давлению и общее давление в жидкости будет равно нулю. При амплитуде давления ультразвука выше 1 атм, например при 2 атм, в момент сжатия на жидкость будет действовать давление 3 атм, а в момент разрежения — растягивающие силы, равные 1 атм. Жидкости устойчивы против сжатия и очень чувствительны к растягивающим условиям, поэтому в момент разрежения в них образуется большое количество разрывов в местах, где их прочность ослаблена, например у посторонних твердых частиц. Эти маленькие полости, называемые кавитационными пузырьками, сохраняются различное время, после чего «захлопываются». Во время «захлопываний» развивается местное давление, достигающее сотен атмосфер и приводящее к разрушению твердых тел, находящихся вблизи пузырька<sup>1</sup>.

Ультразвуковая кавитация достигается с помощью механических и электромеханических излучателей.

**Механические излучатели.** Для получения в жидкости мощного ультразвука применяют жидкостные свистки, в которых пучки ультразвука создаются колебаниями пластинки 2, возникающими под действием струи жидкости, выходящей под давлением из сопла 1 и разбивающейся о край пластинки. Жидкостный свисток работает в диапазоне от 400 до 30 000 Гц и обладает полезной мощностью в несколько десятков ватт.

Для получения эмульсий жидкостный свисток используется следующим образом. Установка (рис. 170) состоит из ванны 1, с налитой в нее одной жидкостью и свистка 2, через который под давлением с помощью насоса из бака 3 прогоняют другую жидкость, эмульсию которой хотят получить. При этом создаются особо благоприятные условия и процесс образования эмульсии идет очень быстро. Например, 50 л эмульсии масла в воде можно получить меньше чем за 1 мин. С целью

<sup>1</sup> Явление ультразвуковой кавитации используется для получения эмульсий и суспензий, причем настолько высокодисперсных, что их можно вводить внутривенно. Кроме того, озвученные эмульсии и суспензии получают стерильными, так как кавитация влечет за собой разрыв тел микроорганизмов и их спор.

Рис. 170. Схема получения эмульсии с помощью жидкостного свистка. Объяснение в тексте.

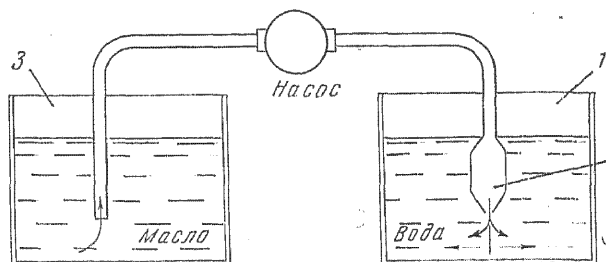
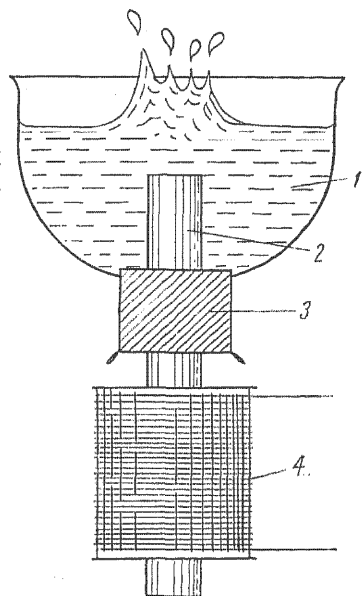


Рис. 171. Схема лабораторного прибора для получения эмульсий при помощи магнитоstriction. Объяснение в тексте.



достижения более высокой дисперсности эмульсию можно еще раз пропустить через свисток. Механические излучатели очень просты по устройству и надежны в работе, но не позволяют получать ультразвуки большой частоты.

**Электромеханические излучатели.** Из электромеханических излучателей для линиментов типа суспензии-эмульсии в промышленных условиях более перспективны магнитоstrictionные излучатели. Магнитоstriction — свойство некоторых материалов (например, никеля) менять свои размеры под действием сильного магнитного поля. Если магнитное поле непостоянно по величине и меняется с определенной частотой, то с такой же частотой будут изменяться размеры тела, находящегося в этом поле. Изменяя магнитное поле с частотой слышимых звуков (например, 10 кГц), можно заставить это тело колебаться с частотой слышимых звуков и, следовательно, получать слышимый звук. Изменение же магнитного поля с ультразвуковой частотой (например, 100 кГц) вызывает ультразвук.

Магнитоstrictionные излучатели обычно имеют вид сплошного или полого стержня с обмоткой, которую питает ток необходимой частоты. Материалами для стержня могут служить никель, нержавеющая сталь и некоторые сплавы (пермаллой, пермендюр и др.). Мощность излучения магнитоstrictionного излучателя зависит от мощности тока, проходящего по обмотке излучателя. В промышленных установках обычно находится несколько более крупных стержней. В жидкой среде ультразвуковые колебания образуются простым отпусканьем магнитоstrictionного излучателя в жидкость.

Небольшой установкой для получения эмульсий может служить прибор (рис. 171), состоящий из сосуда 1, куда наливают масло, воду и эмульгатор. В дно сосуда с помощью резиновой пробки 3 вделан никелевый стерженек 2, имеющий обмотку 4, через которую пропускают ток ультразвуковой частоты. Колебания никелевого стержня передаются смеси, и через несколько секунд из нее образуется эмульсия. Под влиянием ультразвуковой кавитации жидкость перемешивается с такой силой, что над ее поверхностью появляются фонтанчики высотой до 25 см («холодное кипение» жидкости). Никелевые стержни при работе обычно сильно нагреваются, поэтому их охлаждают водой.

## Линименты-растворы

Линименты-растворы — наиболее простая группа линиментов. Их приготовление заключается в простом смешении составных частей. Промышленностью вырабатываются:

**Линимент перцово-камфорный** (*Linimentum Capsici camphoratum*). Смесь равных частей настойки стручкового перца и камфорного спирта.

**Линимент перцово-аммиачный** (*Linimentum Capsici ammoniatum*). Смесь 5 частей настойки стручкового перца, 2 частей камфорного спирта и 1 части раствора аммиака.

**Капсин** (*Linimentum Capsicum*). Смесь 2 частей беленного масла, 2 частей настойки стручкового перца и 1 части метилового эфира салициловой кислоты.

**Линимент хлороформный сложный** (*Linimentum Chloroformii compositum*). Состоит из равных частей хлороформа и беленного или дурманного масла.

**Линимент метилсалицилата сложный** (*Linimentum Metylii salicylatis compositum*). Состоит из равных частей хлороформа, метилсалицилата и беленного или дурманного масла.

**Салинимент** (*Salinimentum*). Пропись того же типа, но с большим содержанием беленного масла (беленного масла 3 части, хлороформа 1 часть, метилсалицилата 1 часть). Метилловый эфир салициловой кислоты имеет точку замерзания  $-8^{\circ}\text{C}$ . Поэтому во избежание замерзания зимой его транспортируют и хранят в смеси с хлороформом (1+1). В виде такой смеси он применяется и при изготовлении линиментов. Профильтрованные исходные вещества загружают в закрытый смеситель с механической мешалкой и перемешивают в течение 10 мин.

**Линимент скипидарный сложный** (*Linimentum Olei Terebinthinae compositum*). Смесь 4 частей скипидара, 2 частей хлороформа и 4 частей беленного или дурманного масла.

**Линимент «Санитас»** (*Linimentum «Sanitas»*), или бальзам «Санитас». Смесь из 1,2 части мелиссового или эвкалиптового масла, 3,2 части скипидара, 24 частей метилсалицилата, 5 частей камфоры и по 33,3 части вазелина и свиного сала. Камфору растворяют в смеси эфирного масла, скипидара и метилового эфира салициловой кислоты. Полученный раствор смешивают с расплавленной смесью (температура не выше  $40^{\circ}\text{C}$ ) свиного жира и вазелина.

**Капситрин** (*Capsitrium*). Смесь 27 частей настойки стручкового перца, 1 части настойки зверобоя, 10 частей зеленого мыла, 6 частей 20% раствора аммиака и 56 частей 60% спирта.

## Линименты-эмульсии

В эту группу жирных линиментов входят едкие щелочи, которые образуют мыла со свободными жирными кислотами, всегда находящимися в большем или меньшем количестве в маслах. Благодаря мылам при смешивании масел с водными растворами щелочей образуются эмульсии. В зависимости от того, какие взяты едкие щелочи, эмульсии могут быть обонх типов — как М/В (чаще), так и В/М.

**Аммиачный, или летучий линимент** (*Linimentum Ammoniatum seu L. volatile*). Один из самых широко назначаемых линиментов. По ГФ IX готовят эмульсию смешением 25 частей официального раствора аммиака с 74 частями подсолнечного масла и 1 частью олеиновой кислоты. Олеиновая кислота вводится для увеличения количества образующегося эмульгатора — аммониевого мыла с целью получения более устойчивой эмульсии. Из подсолнечного масла с кислотностью, допускаемой ГФХ (не выше 2,25), без добавления олеиновой кислоты нельзя полу-

чить устойчивого линимента. Свежеприготовленный летучий линимент является эмульсией М/В. Однако при хранении по мере превращения аммониевых солей жирных кислот в амиды этих кислот происходит обращение фаз, поскольку амиды жирных кислот стабилизируют систему В/М. При этом линимент загустевает. По старым фармакопеям загустевший линимент разрешалось разжижать спиртом. Однако неосторожное прибавление слишком большого количества спирта может вызвать разделение мази на два слоя (дегидратирующее действие спирта). По причине изменчивости аммиачный линимент не заготавливался на длительное время. Перед употреблением его необходимо всегда взбалтывать.

В настоящее время для производства аммиачного линимента используют РПА. На каждые 100 кг продукции теперь расходуется всего  $0,1 \div 0,2$  ч вместо  $30 \div 40$  ч по старой технологии в емкостях с мешалками.

**Линимент альбихтола** (*Linimentum Albichtholi*) 10%. Смесь 10,89 частей альбихтола, 0,175 части едкого кали, 1,25 части зеленого мыла (при содержании жирных кислот 40%), 2 частей эмульгатора № 1 и 88 частей дистиллированной воды. Препарат получают смешением водного раствора едкого кали, зеленого мыла и эмульгатора № 1 с альбихтолом. Альбихтол прибавляют частями при постоянно работающей мешалке с числом оборотов 1300 в минуту.

**Линимент алоэ** (*Linimentum Aloës*). Смесь из 78 частей консервированного сока из биостимулированных листьев алоэ древовидного, 11 частей касторового масла, 11 частей эмульгатора № 1 и 0,1 части эвкалиптового масла.

Биостимулированные листья алоэ тщательно осматривают, очищают, мелко нарезают и под прессом выжимают из них сок. Сок нагревают до  $70^{\circ}\text{C}$  и добавляют 95% спирт в количестве 25% объема сока, 0,5% хлорэтана и после охлаждения и отстаивания в течение 15—16 ч фильтруют. К отвешенному расплавленному эмульгатору (при  $70^{\circ}\text{C}$ ) добавляют предварительно нагретое (до  $70^{\circ}\text{C}$ ) касторовое масло. К полученной основе приливают нагретый до такой же температуры сок алоэ. Смесь охлаждают холодной водой до комнатной температуры при энергичном перемешивании быстроходной пропеллерной электромешалкой и после остывания, продолжая перемешивать, добавляют эвкалиптовое масло.

**Линимент «Нафталгин»** (*Linimentum «Naphthalginum»*). Состоит из 2,5 части анальгина, 2,5 части метилсалицилата, 2,5 части нефти нафтанланской, 13 частей эмульгатора Т-2, 3 частей смеси жирных спиртов кашалотового жира и до 100 частей дистиллированной воды.

### Линименты-суспензии

В состав линиментов-суспензий чаще всего не входят ПАВ, которые придавали бы им устойчивость, поэтому их нужно подвергать тщательной гомогенизации. Для этой цели оказался очень удобным РПА.

**Линимент бальзамический** (*Linimentum balsamicum*) по Вишневскому. Состоит из 3 частей дегтя, 3 части ксероформа и 94 частей касторового масла. Технология приготовления этого линимента на РПА заключается в следующем. Исходные ингредиенты в весовых количествах загружаются в обогреваемую паром емкость. При температуре  $40^{\circ}\text{C}$  осуществляется непрерывная циркуляция обрабатываемой смеси через РТА (за счет насосного действия аппарата). По старой технологии для приготовления 100 кг линимента требовалось около 1 ч. По новой технологии на РПА необходимо всего несколько минут (0,05—0,07 ч).



## Линименты-эмульсии-суспензии

К этой группе линиментов относятся препараты, в которых действующие вещества находятся в виде суспензии, а основа является эмульсией. Эти линименты должны быть очень тщательно гомогенизироваться в коллоидных мельницах или подвергаться воздействию ультразвуковых волн.

**Линимент синтомицина** (*Linimentum Synthomycini*) 1,5 и 10%. Готовится по прописи: синтомицина 1,5 или 10 частей, касторового масла 20 частей, эмульгатора ВНИХФИ № 1 5 частей, консерванта (салициловой кислоты) 0,125 частей, натрий-карбоксиметилцеллюлозы 2—2,2 части, воды до 100 частей. Эмульгатор ВНИХФИ № 1 предложен П. С. Угрюмовым (1956). Он представляет собой сплавленную смесь натриевой соли кислого эфира серной кислоты и высокомолекулярных спиртов кашалотового жира со свободными такими же спиртами. Приготовление эмульгатора состоит из трех стадий:

1) этерификацию высокомолекулярных спиртов с помощью хлорсульфоновой кислоты проводят в варочном котле с якорной мешалкой при температуре массы 45°C. Получается продукт (кислый эфир), полностью растворимый в воде;

2) кислый эфир нейтрализуют раствором едкого натра. Нейтрализацию проводят в том же варочном котле после подогрева кислого эфира 45—50°C. При добавлении раствора едкого натра масса густеет, становится равномерно желтой; pH полученной соли должен быть в пределах 6,5—6,9. Избыточную щелочность устраняют лимонной кислотой;

3) в варочном котле при температуре 90°C 15 частей полученной соли (чистого эмульгатора) смешивают с 85 частями высокомолекулярных спиртов кашалотового жира и проверяют активность полученного эмульгатора. Для этого 5 г эмульгатора при быстром помешивании постепенно прибавляют к 50 мл дистиллированной воды, нагретой до 60—70°C. После 15—20 мин перемешивания получается равномерная эмульсия. Остывшая эмульсия (типа М/В) должна иметь консистенцию густой сметаны и не расслаиваться. В противном случае к эмульгатору следует добавить некоторое количество чистого эмульгатора (натриевой соли).

Процесс приготовления самой эмульсии протекает следующим образом: синтомицин и консервант смешивают с частью касторового масла, после чего взвесь разбавляют остатком масла и растирают на коллоидной мельнице. Эмульсию готовят в аппарате с паровым обогревом и турбинной мешалкой. После растворения эмульгатора в воде примешивают натрий-карбоксиметилцеллюлозу (стабилизатор). Образуется смetanoобразная эмульсия, которая должна иметь pH 5,0—5,9. По доведении pH до необходимой величины (лимонной кислотой или натрия гидрокарбонатом) при перемешивании в подогретую до 60—70°C эмульсию вносят приготовленную взвесь синтомицина в касторовом масле и перемешивают 30 мин. После определения pH (в случае необходимости его доводят до 5,4—7,0) готовую синтомициновую эмульсию быстро охлаждают, не прекращая перемешивания, а затем расфасовывают в стерильные банки.

**Линимент стрептоцида** (*Linimentum Streptocidi*) 5%. Состав: стрептоцида 5 частей, рыбьего жира 34 части, эмульгатора ВНИХФИ № 1 5 частей, консерванта (бутилоксианизола) 0,03 части, твина-80 или натрий-карбоксиметилцеллюлозы 1,68 части и воды до 100 частей. Приготовление так же, как синтомицинового линимента.

**Линимент тезана** (*Linimentum Thesani*) 0,2%. Приготавливают так же, как и синтомициновую эмульсию (по той же схеме и с тем же эмульгатором), но тезан вводят в 10 частей касторового масла.

Все эти три линимента представляют собой белые сметанообразные жидкости со своеобразным запахом. Применяются при гнойничковых повреждениях кожи, ожогах, пролежнях, незаживающих язвах, при лучевой терапии (тезан) и др.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ЛИНИМЕНТОВ В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ

В условиях аптечного производства линименты готовят по индивидуальным прописям, которые могут быть достаточно сложными. Помимо большого набора жирных линиментов, в рецептуре аптек находят место и мыльные линименты.

#### Жирные линименты (Olimenta)

В качестве жирных компонентов обычно применяют растительные масла (подсолнечное, льняное и др.), иногда свиное сало, а из жироподобных веществ — ланолин. Часто используют беленное и камфорное масла, которые в этом случае выполняют двойную роль: среды (*vehiculum*) и лекарственных веществ (*basis* или *adjuvans*).

В качестве лекарственных агентов в жирные линименты вводят разнообразные вещества: как жидкие, так и твердые, как химически индивидуальные, так и галеновые препараты.

В зависимости от того, растворяют или нет лекарственные вещества в основе линимента, получают линименты различной физико-химической природы.

**Линименты-растворы.** Это наиболее простая группа линиментов, представляющих собой смесь жидких веществ, хорошо смешивающихся между собой.

149. Rp. Chloroformii  
Ol. Camphorati  
Ol. Hyoscyami  
Ol. Terebinthinae rectificati aa 15,0  
M. f. linimentum  
DS. Растирание

Линимент является смесью взаимно растворимых жидкостей: хлороформа, эфирного масла (скипидар), масляного раствора камфоры и масляного извлечения алкалоидов белены. Целесообразнее беленное масло вначале смешать с камфорным маслом, затем прибавить хлороформ и под конец примешать скипидар.

**Линименты-эмульсии.** Прописи промышленных линиментов (чаще всего это касается аммиачного линимента) в аптечных условиях могут усложняться добавлением к ним характерных для втираний лекарственных средств (беленное масло, камфорное масло и мазь, хлороформ, настойка стручкового перца и др.). В этом случае водорастворимые вещества добавляют к водной фазе, а растворимые в жирах растворяют в масле, после чего жидкости энергично взбалтывают до образования однородной смеси. Так, по рецепту 150 камфорную мазь растворяют в масляной фазе линимента, настойку стручкового перца смешивают с раствором аммиака, после чего полученные жидкости взбалтывают до образования эмульсии.

150. Rp. Tincturae Capsici —  
Ung. Camphorati aa 5,0  
Linimentum Ammoniatum 25,0  
MDS. Растирание

Линимент синтомицина может служить основой для введения других веществ.

151. Rp. Linimentum Synthomycini 1% 99,5  
Novocaini 0,5  
M. f. linimentum  
DS. Смазывать пораженную при ожоге поверхность кожи

При растирании в ступке в части линимента новокаин легко переходит в линимент.

**Линименты-суспензии.** В качестве типичного примера можно привести борно-цинковый линимент.

152. Rp. Zinci oxydi 10,0  
Acidi borici 1,0  
Olii Helianthi 40,0  
Amyli 2,0  
Talcii 8,0  
M. f. linimentum  
DS. Подсушивающее (при мокнущих)

Приготавливают его путем тщательного растирания в ступке смеси порошков с частью масла, после чего тонкую взвесь постепенно разбавляют остальным количеством масла.

К линиментам этой группы следует отнести также суспензии твердых жировых веществ, неправильно называемые эмульсиями (рецепт 153).

153. Rp. Cetacei  
Gummi Armeniaceae aa 5,0  
Aq. Rosae 45,0  
MDS. Спермацетовое молоко (для смачивания кожи лица)

Эмульгирование проводят в ступке, нагретой выше температуры плавления спермацета (50 °C). Разбавляют первичную эмульсию в два приема: вначале теплой, а затем холодной водой. После остывания жидкая дисперсная фаза переходит в твердую.

### Мыльные линименты (Saponimenta)

Основой мыльных линиментов являются алкоголи натриевого мыла студневидной консистенции, плавящиеся при температуре тела. Образующаяся при этом жидкость при втирании легко всасывается, обеспечивая тем самым быстрое действие лекарственных веществ, введенных в линимент. В мыльные линименты обычно вводят такие вещества, как эфирные масла, богатые терпенами, раствор аммиака, камфора и др. Мыльные линименты известны со времен Парацельса и в прошлом были весьма популярны. Отражением широкого применения, видимо, является их другое название — опodelьдоки (лат. *opo del docto-ge* — произведение опытного человека). В настоящее время опodelьдоки прописывают редко, что вряд ли можно считать оправданным.

При изготовлении опodelьдоков обычно исходят из медицинского мыла, при невысоких концентрациях которого удастся получить плотные студни. Объясняется это тем, что пальмитат и стеарат натрия обладают высокой гелеобразующей способностью. Это нашло отражение в правиле Фишера, по которому с увеличением молекулярной

массы жирной кислоты и растворителя (спирта) способность смеси к гелеобразованию возрастает.

В качестве примера мыльного линимента можно привести опodelьдок по прописи, когда-то бывшей официальной (рецепт 154).

154. Rp. Saponis medicati 8,0  
Spiritus aethylici 84,0  
Camphorae 2,0  
Ol. Citri 0,4  
Ol. Rosmarini 0,4  
Ol. Thymi 0,2  
Ammonii caustici soluti 5,0  
MDS. Для втирания при ревматизме

Порошок медицинского мыла растворяют в 90% спирте в колбочке (в горлышко которой вставлена воронка, выполняющая роль холодильника) при нагревании на водяной бане, после чего жидкость быстро фильтруют через бумажный фильтр. В горячей жидкости растворяют камфору и, дав несколько остыть, добавляют к ней эфирные масла и раствор аммиака. Раствор разливают по баночкам, которые закупоривают и тотчас ставят в холодную воду (или в холодильник), чтобы опodelьдок быстро остыл.

В спиртовых растворах в концентрациях, превышающих 5%, из молекул натриевого мыла образуются не шарообразные мицеллы, а вытянутые пластинчатые мицеллы. При остывании раствора они преобразуются в сплошные мицеллярные слои, раствор теряет текучесть, сильно загустевает. В образующейся структурированной системе жидкая фаза — спиртовой раствор камфоры и эфирных масел — легко удерживается, распределяясь между мицеллярными слоями.

Прописи опodelьдочков могут включать самые разнообразные лекарственные вещества, в том числе резорцин, пирогаллол, деготь, натрия салицилат, йод, ихтиол, фенол и т. д. Мыльные растирания, приготовленные в спиртовых растворах калийного мыла, носят название жидких опodelьдочков.

### Явления несовместимости в линиментах

При приготовлении в аптеках линиментов по индивидуальным прописям возможны случаи нерациональных прописей. В частности, могут иметь место попытки сочетания несмешивающихся между собой жидких лекарственных препаратов.

### Отпуск и хранение линиментов

При отпуске непрозрачных линиментов на склянки наклеивают этикетку «Перед употреблением взбалтывать». Линименты густой консистенции отпускают в широкогорлых склянках. Линименты, содержащие легко изменяющиеся вещества, сохраняют при температуре не выше 10°C.

## ГЛАВА 40

### ФАСОВКА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВ

#### ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ДОЗАТОРОВ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВ И ПРИНЦИПЫ ИХ РАБОТЫ

Фасовка жидких лекарств почти полностью механизирована. Лишь в редких случаях она еще производится вручную. Механизмы, расфасовывающие жидкости, по принципу работы можно разделить на следующие группы.

## Наливные разливные аппараты

Эти аппараты дозируют жидкость по объему. Известно два основных типа таких машин. В машинах первого типа (рис. 172) для создания постоянного объема набираемой жидкости применяется гидравлический затвор. Жидкость, уровень которой поддерживается постоянным, из бака 1 через трехходовой кран 2 поступает в мерный сосуд 3 с гидравлическим затвором 4, представляющим собой тонкую трубку, вставленную в мерный сосуд. Жидкость доходит в сосуде до конца трубки и останавливается, так как воздух перестает выходить из сосуда. По трубке жидкость поднимается до уровня жидкости в баке 1. При повороте крана 2 доступ жидкости из бака прекращается и жидкость из сосуда выливается в подставленную снизу склянку через трубку 5. Объем дозируемой жидкости можно изменять, сдвигая трубку вверх или вниз.

К этому типу разливных машин отнесен и дозатор Ю. Ф. Романюка (1971), предложенный им для фасовки нашатырного спирта.

Аппарат состоит (рис. 173, а) из склянки 1, закрытой резиновой пробкой 2 с тремя отверстиями. В одно отверстие вставлен резиновый кран 3, служащий для заполнения склянки нашатырным спиртом. Кран 4 открывает сосуд и соединяется шлангом с отдушиной или выводится через форточку из помещения. Стеклоанная трубка 5 соединена резиновой трубкой 6 со стекланной трубкой 7, которая проходит через верхнюю резиновую пробку 8 мерника 9. Мерник 9 изготовлен из полиэтилена, но может быть и стекланным. Через нижнюю резиновую пробку 11 проходит изогнутая на конце стекланная трубка 10. Во второе отверстие пробки 11 вставлен кран 12, служащий для слива отмеренного раствора. Мерник 9 крепится к держателю 15 и посредством двух алюминиевых трубок 14 шарнирно соединяется с уголком крепления 15, прикрепленного к стойке крепления 18. Стойка крепления крепится уголком 19 к столу. Склянка соединена резиновой трубкой 13 с трубкой 10.

Нажимая на ручку 20 мерник перемещают в положение, показанное на рис. 173, б. Через шланг 13 и трубку 10 жидкость заполняет мерник 9 до уровня, указанного на рисунке 6, и далее по трубке 7 поднимается до уровня жидкости в склянке 1. При освобождении ручки мерник под тяжестью груза 17 устанавливается в первоначальное положение. Через 3—5 сек жидкость в мернике 9 займет положение, указанное на рис. а. Эту жидкость выливают в склянку через кран 12.

Уровень жидкости в мернике 9 зависит от высоты трубки 10, чем она выше, тем больше жидкости. Трубка устанавливается на 2—3 мм выше трубки 10. Заполнение мерника зависит от сечения трубки 10 и шланга 13, и так как заполнение идет сверху, скорость заполнения мерника при любом объеме жидкости в склянке большая. Трубка 7 не дает возможности заполнить без надобности лишнее пространство выше трубки 10, а также открывает мерник при выливании раствора в бутылку.

Предложенный аппарат интересен тем, что узлы конструкции не боятся агрессивных свойств растворов аммиака. При фасовке на этом аппарате запаха аммиака в помещении почти не ощущается.

В наливных машинах второго типа (рис. 174) дозирующим сосудом является стакан 1, края которого опускаются ниже уровня жидкости в баке 2. Наполнившись, стакан поднимается вверх, выступая краями над уровнем жидкости в баке, одновременно обнажая отверстие 3 в трубке 4, через которую жидкость из стакана выливается в подставленную снизу склянку.

Рис. 172. Наливная разливающая машина с гидравлическим затвором. Объяснение в тексте.

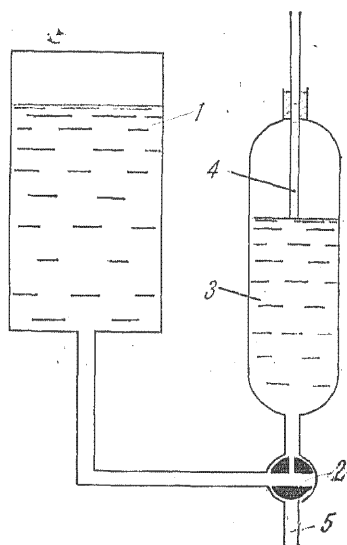
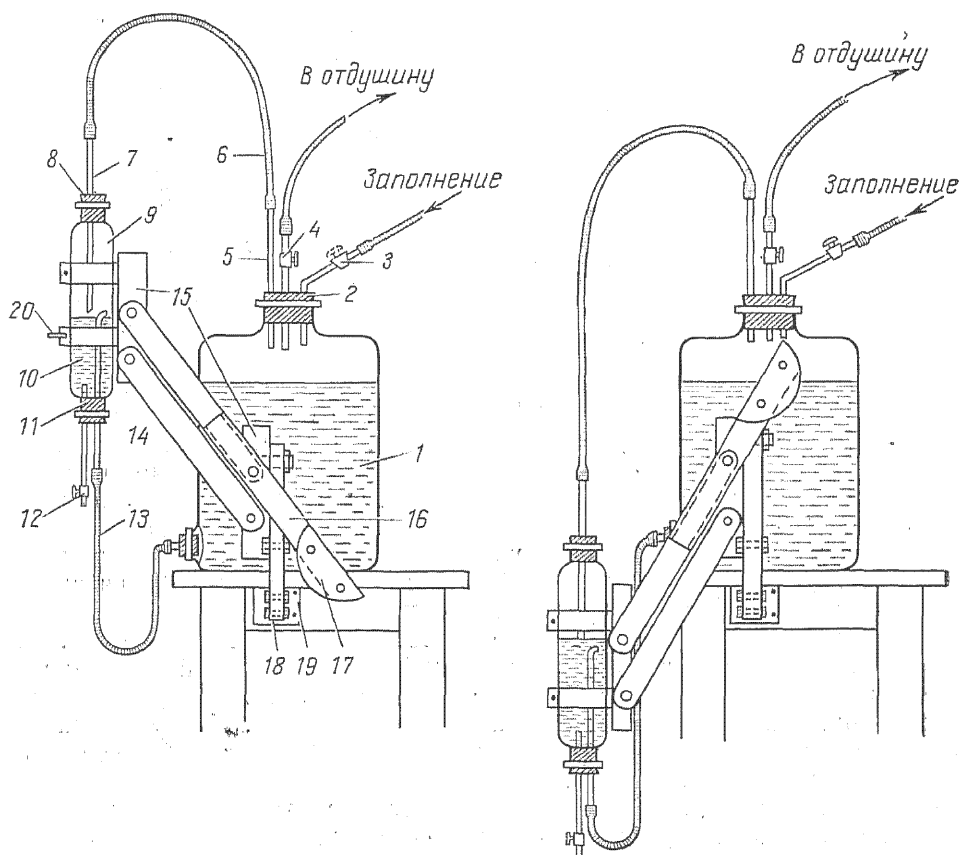


Рис. 173. Схема разливающего аппарата для нашатырного спирта. Объяснение в тексте.



### Поршневые разливающие машины

Эти аппараты дозируют жидкость с помощью поршня 1,двигающегося в цилиндре 2 (рис. 175). Жидкость из бака 3 через всасывающий клапан 5 поступает в цилиндр, занимая объем, освобожденный поршнем, а при обратном его движении через нагнетательный клапан 6 выталкивается

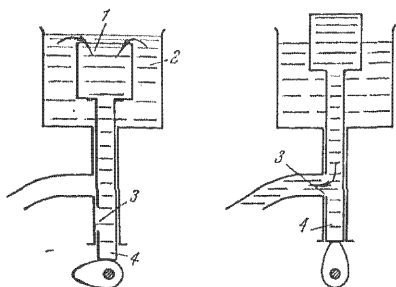


Рис. 174. Схема работы наливной разливочной машины с дозирующим стаканом. Объяснение в тексте.

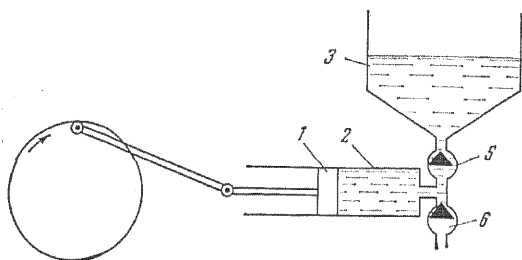


Рис. 175. Поршневая разливочная машина. Объяснение в тексте.

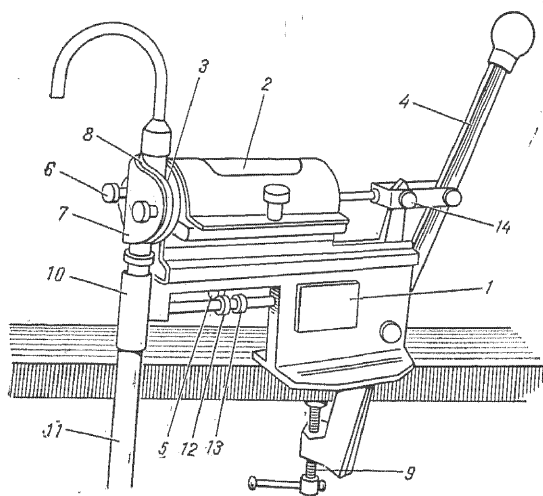


Рис. 176. Разливочный аппарат ТК-2. Объяснение в тексте.

в склянку. Вместо клапанов может иметься трехходовой кран, движение которого синхронизировано с движением поршня.

Для расфасовки жидких лекарств и галеновых препаратов в условиях аптеки и небольших производств широкое применение нашел поршневой разливочный аппарат ТК-2 (рис. 176). Он состоит из корпуса 1, цилиндра-дозатора 2, клапанного узла 3, рычага 4 и регулятора дозы 5. Крепится аппарат к краю стола с помощью трубицы 9. Дозатор представляет собой поршневой насос, снабженный всасывающим и нагнетательным клапанами. При работе движение поршня осуществляется с помощью рычага 4 вручную.

Изменение дозы жидкостей производится перемещением гайки-ограничителя 12, которая служит ограничителем хода рычага 4, связанного с поршнем с помощью шарнирного соединения 14.

При подготовке аппарата к работе необходимо тщательно очистить его от смазки, проверить плотность резьбовых соединений клапанного узла с цилиндром-дозатором, соединение осуществляется с помощью гаек 6, прижимной скобы 7 и резиновой прокладки 8. К нижней части клапанного узла с помощью резиновой трубки 10 следует присоединить стеклянную трубку 11.

Аппарат прикрепляют к столу, стеклянную трубку 11 опускают в сосуд с жидкостью, предназначенной для фасовки. Подставив под отверстие изогнутой трубки какой-либо сосуд, несколько раз перемещают рычаг вперед и назад до упора. После слива нескольких порций жидкости настраивают аппарат на необходимую дозу, перемещая гайку-ограничитель вперед или назад по винту. При этом в необходимых пределах ограничивается ход рычага, связанного с поршнем, а следовательно, регулируется и объем дозы. После настройки на нужную дозу гайка-ограничитель фиксируется контргайкой 13.

По окончании работы или переходе на фасовку другой жидкости дозирующий узел следует промыть 5% раствором натрия гидрокарбоната и дистиллированной водой. Промывка аппарата осуществляется так же, как и фасовка, причем гайку-ограничитель отводят в крайнее заднее положение для обеспечения максимального хода поршня. При подготовке новых аппаратов к работе обязательно производят их промывку.

Основной причиной нарушения стабильности доз при фасовке является попадание воздуха в дозирующий узел вследствие неплотных соединений клапанного узла с цилиндром. При длительной эксплуатации аппарата нарушается плотность прилегания порошка к стенкам цилиндра и наблюдается протекание жидкости между поршнем и цилиндром. В этом случае стеклянный цилиндр следует заменить запасным.

#### ПОТОЧНО-АВТОМАТИЧЕСКИЕ ЛИНИИ РАЗЛИВА ЖИДКОСТЕЙ В СКЛЯНКИ

В условиях крупного промышленного фармацевтического предприятия создаются поточно-автоматические линии разлива жидких лекарств. Одна из таких линий показана на рис. 177.

Склянки по подающему желобу 1 транспортной ленты 2 поступают на передающий угольник 3, который подает их на бутылкодержатели 3а автомата шприцевой мойки склянок фирмы «Метеор» (ФРГ). Каждую технологическую операцию проходят одновременно 15 склянок. Исполнительные механизмы автомата получают импульс от контактного выключателя замыкаемых и размыкаемых спецмеханизмов. При этом в душ для мытья флаконов сверху 4 и в шприцы для мойки флаконов внутри 5 поступает вода. Внутреннее шприцевание производится во время неподвижного положения бутылкодержателей, а внешнее — при их поступательном движении вперед.

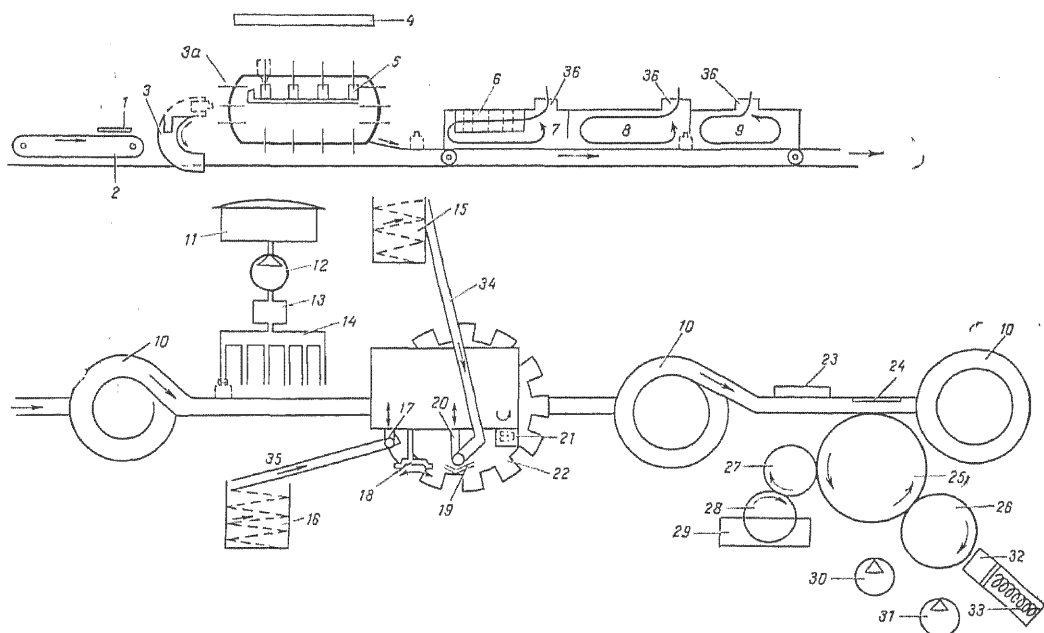


Рис. 177. Схема поточно-автоматической линии разлива жидких лекарств в склянки. Объяснение в тексте.



Вымытые склянки подают в автомат для сушки склянок, который имеет три зоны: сушильную 7, зону предварительного охлаждения 8 и главную зону охлаждения 9. Автомат снабжен нагревательным элементом 6 и вентиляторами для забора воздуха 36.

Высушенные склянки поступают на накопительный столик 10, а затем в автомат розлива и укупорки склянок фирмы «Хофлигер и Карг» (ФРГ). Из бака для хранения лекарственной формы 11 поршневым насосом 12 раствор подается в мерник 13, а затем с помощью шприцев 14 происходит наполнение склянок раствором. Далее склянки захватываются звездочками 22 и движением пуансона 20 накрываются пробками, поступающими из сосуда 15 по лотку 34. С помощью узла 21 происходит завинчивание пробок. Из сосуда 16 по лотку 35 подаются колпачки-капельницы, закупоривающие склянку под действием пуансона 17.

Укупоренные склянки попадают на накопительный столик 10, а затем с помощью шнека 23 в автомат наклейки этикеток фирмы «Иовес». Этикетки из коробки 32 прижимающей пружиной 33 подаются на вакуум-валики 25 и 26, на которых они удерживаются под действием вакуума, создаваемого большим и малым вакуум-насосами (соответственно 30 и 31). Одновременно из бункера 29 по передающим валикам 27 и 28 на этикетку подается клей. Затем этикетка прижимается к склянке при помощи соприкасающегося валика 25. Для смягчения сжатия служит мягкая прокладка 24. Автомат работает по принципу «нет бутылок, нет и этикеток», так как напротив вводящего склянку червяка расположен специальный щуп, регулирующий отдачу этикеток.

### Раздел III

## МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мягкими лекарственными формами называются мази, пластыри, горчичники, суппозитории, медицинские карандаши, пилюли, желатиновые капсулы. При наличии общего сходного признака — мягкой консистенции (для большинства разновидностей этих форм) — они относятся к разным дисперсным системам. Например, мази, пластырные массы (до намазывания), горчичная паста (до намазывания) суппозитории, медицинские карандаши (кроме ляписных) являются системами с пластично- или упруговязкой средой. Пилюли изготавливаются из пластического теста и только при хранении подсыхают и приобретают твердую консистенцию.

В рецептуре аптек мягкие лекарственные формы составляют 10—15% (в основном мази и пилюли). Это объясняется тем, что многие прописи мазей и суппозиториев выпускаются промышленными предприятиями. Пластыри, горчичники, медицинские карандаши, капсулы и капсулированные лекарства (в мягких капсулах) — это все формы заводского производства.

### ГЛАВА 41

## МАЗИ (UNGUENTA)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И НАЗНАЧЕНИЕ МАЗЕЙ

Мази — лекарственные формы для наружного применения — представляют собой высоковязкие жидкости, способные образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочки ровную, несползающую,

Вымытые склянки подают в автомат для сушки склянок, который имеет три зоны: сушильную 7, зону предварительного охлаждения 8 и главную зону охлаждения 9. Автомат снабжен нагревательным элементом 6 и вентиляторами для забора воздуха 36.

Высушенные склянки поступают на накопительный столик 10, а затем в автомат розлива и укупорки склянок фирмы «Хофлигер и Карг» (ФРГ). Из бака для хранения лекарственной формы 11 поршневым насосом 12 раствор подается в мерник 13, а затем с помощью шприцев 14 происходит наполнение склянок раствором. Далее склянки захватываются звездочками 22 и движением пуансона 20 накрываются пробками, поступающими из сосуда 15 по лотку 34. С помощью узла 21 происходит завинчивание пробок. Из сосуда 16 по лотку 35 подаются колпачки-капельницы, закупоривающие склянку под действием пуансона 17.

Укупоренные склянки попадают на накопительный столик 10, а затем с помощью шнека 23 в автомат наклейки этикеток фирмы «Иове». Этикетки из коробки 32 прижимающей пружиной 33 подаются на вакуум-валики 25 и 26, на которых они удерживаются под действием вакуума, создаваемого большим и малым вакуум-насосами (соответственно 30 и 31). Одновременно из бункера 29 по передающим валикам 27 и 28 на этикетку подается клей. Затем этикетка прижимается к склянке при помощи соприкасающегося валика 25. Для смягчения сжатия служит мягкая прокладка 24. Автомат работает по принципу «нет бутылок, нет и этикеток», так как напротив вводящего склянку червяка расположен специальный щуп, регулирующий отдачу этикеток.

### Раздел III

## МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мягкими лекарственными формами называются мази, пластыри, горчичники, суппозитории, медицинские карандаши, пилюли, желатиновые капсулы. При наличии общего сходного признака — мягкой консистенции (для большинства разновидностей этих форм) — они относятся к разным дисперсным системам. Например, мази, пластырные массы (до намазывания), горчичная паста (до намазывания) суппозитории, медицинские карандаши (кроме ляписных) являются системами с пластично- или упруговязкой средой. Пилюли изготавливаются из пластического теста и только при хранении подсыхают и приобретают твердую консистенцию.

В рецептуре аптек мягкие лекарственные формы составляют 10—15% (в основном мази и пилюли). Это объясняется тем, что многие прописи мазей и суппозиторий выпускаются промышленными предприятиями. Пластыри, горчичники, медицинские карандаши, капсулы и капсулированные лекарства (в мягких капсулах) — это все формы заводского производства.

### ГЛАВА 41

## МАЗИ (UNGUENTA)

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И НАЗНАЧЕНИЕ МАЗЕЙ

Мази — лекарственные формы для наружного применения — представляют собой высоковязкие жидкости, способные образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочки ровную, несползающую,

сплошную пленку. При комнатной температуре мази вследствие высокой вязкости сохраняют форму и теряют ее при повышении температуры, превращаясь в густые жидкости. По дисперсологической классификации мази должны быть отнесены к свободным всесторонне дисперсным бесформенным системам с пластично- или упруговязкой дисперсионной средой. От типичных жидкостей они отличаются отсутствием заметной текучести.

Мази — одна из древнейших лекарственных форм, значение которых велико и в современной медицине. В рецептуре советских аптек они занимают около 10%.

Мази применяются: 1) с целью нанесения на кожу или слизистые оболочки защитного покрова, изолирующего покрытый участок от вредных газов и органических растворителей, от загрязнения пылью и т. д.; 2) для нанесения лекарственных веществ на поверхность ран при ожогах, опрелостях, отморожениях и т. д.; 3) для нанесения лекарственных веществ на поверхность неповрежденной кожи с целью локального лечения ее заболеваний (местное действие) или для того чтобы обеспечить проникновение лекарственных веществ через кожу в кровяное русло или лимфатические сосуды для воздействия на патологические процессы, протекающие во внутренних органах (общее действие); 4) для лечения заболеваний влагалища и приготовления противозачаточных средств; 5) для лечения заболеваний прямой кишки и для оказания общего действия на организм путем резорбции через слизистую; 6) для нанесения лекарственных веществ на больные слизистые оболочки глаза, носа; 7) для лечения или удаления волос; 8) для нанесения на кожу с волосным покровом инсектицидных средств; 9) для косметических целей (смягчение кожи, удаление пигментных пятен, веснушек, питание кожи и т. д.).

Мази состоят из лекарственных (действующих) веществ (твердых или жидких) и основы.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА МАЗЕЙ

В форме мазей в настоящее время применяются лекарственные препараты, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам. Наиболее широко применяются антисептические средства, сульфаниламидные препараты, гормоны и их аналоги, антибиотики, витамины, анестетики, средства для лечения грибковых заболеваний. Являясь веществами органического или неорганического происхождения, они имеют и разную химическую природу (окислы металлов и их соли, кислоты и основания, эфиры и т. п.), обуславливающие их агрегатное состояние и физико-химические свойства. Большинство применяемых препаратов являются твердыми веществами, реже — жидкостями (жидкость Бурова, эфирные масла, деготь, вивилин и др.) различной вязкости.

#### МАЗЕВЫЕ ОСНОВЫ (BASIS UNGUENTI)

Выбор мазевой основы зависит от объекта и характера заболевания, а также от физико-химических свойств назначаемых лекарственных средств. К мазевой основе предъявляется ряд важных требований. Она должна:

- 1) обладать мажущей способностью, т. е. иметь необходимые структурно-механические (консистентные) свойства;
- 2) хорошо воспринимать назначенные лекарственные вещества, т. е. обладать абсорбирующими способностями;

3) не изменяться под действием воздуха, света и не реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами, т. е. обладать химической стойкостью;

4) быть индифферентной в фармакологическом отношении или, что лучше, обладать само по себе лечебными свойствами, усиливающими действие лекарственных веществ. Мазевые основы не должны оказывать раздражающего и сенсибилизирующего действия. Весьма существенна способность основ к сохранению первоначального значения рН кожи или слизистой оболочки;

5) не подвергаться обсеменению микроорганизмами;

6) соответствовать своему основному лечебному назначению. Так, основы защитных мазей, применяемых с профилактической целью, должны быстро засыхать и плотно прилегать к поверхности кожи, удерживаясь на поверхности кожи в течение всего рабочего времени. Основы для поверхностно действующих мазей не должны обладать способностью всасывания. Действие этих мазей ограничивается эпидермисом или поверхностью слизистой оболочки. Основы для мазей резорбтивного действия должны, наоборот, глубоко проникать в кожу, достигать кровяного русла и лимфы и способствовать всасыванию лекарственных веществ;

7) не должны пачкать одежды, не быть излишне липкой, легко смываться с помощью мыла или без него.

Совершенно очевидно, что в разных случаях врач предъявляет и различные требования к мазевой основе. От правильного выбора основы прежде всего зависит успех лечения.

Современная фармация использует большое количество разных мазевых основ. Это обусловливается разнообразием физико-химических свойств лекарственных веществ, назначаемых в форме мазей. В связи с этим необходим такой набор мазевых основ, который позволил бы найти для каждой отдельной прописи мази наиболее рациональную основу.

Обилие рекомендуемых мазевых основ ставит перед современной наукой о приготовлении лекарств три проблемы: 1) необходимость рациональной классификации основ; 2) изучение значения добавок в основы ПАВ; 3) биофармацевтический поиск среди основ наиболее эффективного носителя лекарственных препаратов.

## **Классификация мазевых основ**

На принципы, заложенные в классификацию мазевых основ, несомненно, определенное воздействие оказывают традиции, сложившиеся в фармации данной страны. Так, в США господствует классификация, принятая фармакопеей этой страны, по которой все основы делятся на четыре класса: углеводородные, абсорбционные, водосмываемые и водорастворимые. Эта классификация сочетает в себе химические (углеводороды) и физико-химические признаки (все остальные классы).

Мазевые основы можно разделить на три группы: 1) гидрофобные; 2) гидрофильные; 3) эмульсионные дифильные. Эмульсионные основы мы выделяем в особую группу, потому что им свойственны как гидрофобные, так и гидрофильные признаки (в зависимости от типа эмульсии), не говоря уже о других специфических свойствах.

### **Гидрофобные мазевые основы**

К группе гидрофобных мазевых основ относятся липофильные, углеводородные и силиконовые.

Липофильными основами являются жиры и воски. Представляя собой одну из групп липидов, они по свойствам близки к жировым выделениям кожи. Эти основы жирны на ощупь и оставляют жирный след.

**ЖИРЫ.** Жиры являются триглицеридами жирных кислот. Чаще всего применяются: из мягких жиров — свиной жир и некоторые гидрогенизированные жиры, из плотных жиров — бычий жир (говяжье сало), из жидких жиров — некоторые растительные масла. Все жиры не растворимы в воде, очень мало растворимы в спирте, легко — в эфире и хлороформе.

**Свиной жир** (*Adeps suillus depuratus*). Должен быть белым, свежим, непрогорклым. Плавится при 34—46 °С. Кислотное число не более 2. Содержит 62—68% триолеина ( $C_{17}H_{33}COOH$ ) и до 35% трипальмитина ( $C_{15}H_{31}COOH$ ) и тристеарина ( $C_{17}H_{35}COOH$ ). Принадлежит к числу лучших основ для мазей. Свиной жир прекрасно покрывает кожу (легко намазывается), в свежем виде совершенно ее не раздражает, хорошо воспринимает большинство лекарственных средств, хорошо всасывается кожей и, наконец, легко смывается водой и мылом (эмульгируется мыльной водой).

**Гусиный жир** (*Adeps anserinum*). Является еще более мягкой мазевой основой, чем свиной. Особенно пригоден для приготовления мазей, применяемых при отморожениях. Температура плавления 26—34 °С.

**Бычий жир** (*Sebum bovinum*). Должен быть белым, свежим, непрогорклым. Температура плавления 42—50 °С. Содержит 55% трипальмитина и тристеарина, 45% триолеина. Как мазевая основа значительно уступает свиному жиру вследствие плавления при более высокой температуре и в связи с этим худшего покрытия кожи. При необходимости прибавляется к свиному жиру для придания мазям большей плотности и твердости. Бараний жир, имеющий температуру плавления 44—51 °С, по свойствам сходен с бычьим салом.

**Гидрогенизированные жиры.** В качестве мазевых основ пригодны только мягкие мазеобразные продукты, к которым относятся: 1) саломас, или гидрожир, — *Adeps hydrogenisatum*; 2) растительное сало — *Axungia vegetabilis* (сплав из 88—90% гидрожира и 10—12% растительного масла); 3) комбижир — *Adeps compositus* (сплав из 55% саломаса, 30% растительного масла и 15% говяжьего, свиного или гидролизованного китового жира). Перспективными основами являются гидрогенизированные арахисное, соевое и касторовое масла, воспринимающие значительные количества водных жидкостей.

**Растительные масла.** Подсолнечное (*Oleum Helianthi*), персиковое (*Oleum Persicorum*) и другие жирные масла применяются в качестве добавок к бычьему салу и воску. В результате получаются сплавы, близкие по свойствам к свиному жиру. Кислотное число применяемых масел не должно превышать 2,25—2,5.

Общим недостатком жиров является их легкая прогоркаемость на воздухе, особенно в присутствии воды. Фармакологическая индифферентность жиров находится в прямой зависимости от их свежести. Прогорклые жиры раздражают кожу и слизистые оболочки. В связи с этим жиры как мазевые основы требуют бережного хранения, а сроки, на которых из них может быть приготовлена мазь, ограничиваются. Жиры непригодны для приготовления мазей, в состав которых входят вещества, способные реагировать с жирными кислотами (щелочные компоненты, окислы и соли тяжелых металлов и др.) и продуктами прогоркания жиров (перекиси, озониды).

Советскими исследователями выявлен ряд эффективных естествен-

ных и синтетических антиоксидантов. Имеются растительные масла, которые сами содержат естественные антиоксиданты (например, токоферолы). Из синтетических антиоксидантов высокоактивными и физиологически безвредными являются бутилксианизол (БОА) и бутилкси-ситолуол (БОТ).

Оба вещества в СССР разрешены к применению для стабилизации животных топленых жиров в концентрации до 0,02%.

Животные и растительные жиры тем устойчивее к прогорканию, чем больше в них содержится токоферолов.

Об окислительных процессах, протекающих в жирах, судят по перекисному числу, которое выражается в процентах йода, пошедшего на разрушение перекисей. У свежего свиного и говяжьего жира перекисное число не превышает 0,03. Перекисное число 0,1 считается предельным, когда свиной и говяжий жиры становятся органолептически явно испорченными.

**ВОСКИ.** Воски представляют собой сложные эфиры жирных кислот и высших одноатомных спиртов. В мазевых основах находят применение ланолин, спермацет и пчелиный воск.

**Ланолин** (Lanolinum). Сложная природная смесь эфиров, спиртов и свободных жирных кислот. После омыления ланолина образуются примерно равные количества кислот и спиртов. Неомыляемая часть составляет около 50%. Общее количество веществ, содержащихся в ланолине, превышает 70.

Очищенный ланолин — масса буро-желтого цвета, густой, вязкой, мазеобразной консистенции, со своеобразным слабым запахом. Температура плавления 36—42°C. В воде ланолин нерастворим, но при растирании с водой в ступке смешивается с ней, поглощая (эмульгируя) ее более 150%, но не теряя своей мазеобразной консистенции. На этом важном и ценном свойстве основано применение безводного ланолина (Lanolinum anhydricum), поскольку с помощью его в мази можно вводить большое количество водных жидкостей. Естественное содержание воды в безводном ланолине не должно превышать 1%, а кислотное число — быть не более 1. Ланолин трудно растворим в спирте, но в состоянии воспринять в виде грубой дисперсии до 40 частей (на 100 частей безводного ланолина) 70% спирта. Глицерина безводный ланолин воспринимает 120—140 частей. Ланолин легко растворим в эфире и хлороформе.

Ланолин прекрасно всасывается кожей, так как по составу он близок жироподобным веществам, которыми покрыта кожа человека. Обычно не раздражает кожи и слизистых оболочек. Достаточно стоек к химическим воздействиям, хотя на поверхности его может происходить окисление и связанное с ним изменение цвета. По причине высокой вязкости и клейкости почти всегда применяется в смеси с другими основами. Если врачом прописан ланолин, то отпускают Lanolinum hydricum — водный ланолин, который получают смешением 7 частей безводного ланолина и 3 частей воды. Воду добавляют небольшими порциями. Содержание воды в водном ланолине составляет 32%. При плавлении водного ланолина на водяной бане эмульсия разрушается.

**Спермацет** (Cetaceum). Представляет собой жирную на ощупь, твердую, белую, пластинчато-кристаллического строения, без запаха массу. Температура плавления спермацета 45—54°C. По составу это сложный эфир цетилового спирта ( $C_{16}H_{33}OH$ ) и пальмитиновой кислоты. Стоек при хранении. Прибавленный к мазевой основе спермацет придает ей большую плотность, приятную скользкость и способность впитывать водные жидкости, образуя грубые эмульсии, вследствие чего широко прописывается в составе кольдокремов. При натирании бумаги не остав-

ляет жирного пятна. Кислотное число не более 2. Спермацет нерастворим ни в воде, ни в холодном спирте. Растворим в кипящем 95% спирте, эфире и хлороформе.

**Воск (Cera).** Пчелиный воск представляет собой темно-желтую (*Cera flava*), белую или желтовато-белую (*Cera alba*) зернистую в изломе массу, плавящуюся при 63—65°C. Белый воск получается отбеливанием желтого на солнечном свете. Кислотное число желтого воска не более 17—20,5, белого — 18,7—22,4. Нерастворим в воде и спирте, частично растворим в кипящем спирте, эфире, хлороформе, жирных и эфирных маслах. Сам по себе никогда не употребляется в мазах. Его прибавляют для придания им плотности. Улучшает впитываемость водных жидкостей и повышает вязкость мазей. Стоек к химическим агентам.

### *Углеводородные основы*

Применяются в качестве основ или входят в состав таковых следующие вещества этой группы: вазелин, петролатум, парафин, церезин, вазелиновое масло, искусственный вазелин и нафталанская нефть.

**Вазелин (Vaselinum).** Смесь жидких, полужидких и твердых углеводородов с числом атомов углерода 7—35. От 20 до 50% общего состава приходится на микрокристаллические углеводороды изопарафинов, циклических парафинов и алифатические соединения с боковой цепью, 10% — на нормальные парафины. Твердые структурные элементы вазелина образуют при переплетении трехмерную сетку, которая удерживает жидкую фракцию углеводородов. Внешне вазелин — однородная, тянущаяся нитями гелеобразная масса без запаха, белого (*Vaselinum album*) или желтого (*Vaselinum flavum*) цвета, плавящаяся при температуре 37—50°C. При намазывании на стеклянную пластинку дает ровную, не сползающую и не растрескивающуюся пленку. Белый и желтый вазелины с лечебной и фармацевтической точек зрения равноценны. Белый вазелин более полно освобожден от окрашивающих веществ. Вазелин нерастворим в воде, малорастворим в спирте, растворим в эфире и хлороформе и смешивается во всех отношениях с жирами, жирными маслами (кроме касторового) и восками. В зависимости от того, из какой нефти получен вазелин, он может иметь разную температуру плавления и различаться по структурно-реологическим свойствам. В качестве мазевых основ желательно использовать вазелины, имеющие точку плавления, более близкую к нижнему пределу, и наименее выраженную зернистость.

Вазелин широко применяется при изготовлении глазных мазей, благодаря индифферентности и стойкости. При отсутствии в рецепте точного указания о характере основы мази должны приготавливаться на вазелине, а в случае необходимости — с прибавлением безводного ланолина (указание фармакопей). Кроме обычного вазелина, в качестве уплотнителя слишком мягких основ находит применение также тугоплавкая модификация вазелина под названием петролатума (*Petrolatum*). Петролатум имеет плотную консистенцию. Температура плавления выше 60°C.

**Парафин твердый (Paraffinum solidum).** Представляет собой белую кристаллическую массу, жирную на ощупь. Состоит из предельных высокомолекулярных углеводородов. Плавится при 50—57°C. Нерастворим в воде и спирте, легко растворяется в эфире, хлороформе, жирных и эфирных маслах. Применяется как добавка к основам с целью уплотнения их консистенции и повышения температуры плавления. Во флотских аптеках, на судах, плавающих в жарких странах, и в аптеках в субтропиках в жаркое время года к обычной основе прибавляют 10% парафина или воска (указание фармакопей).

**Церезин (Ceresinum).** Представляет собой рафинированный озокерит. Это аморфная бесцветная ломкая масса, плавящаяся при 68—72°C. Состоит из высокомолекулярных углеводородов или би- и трициклических нафтеннов. Как уплотняющая добавка лучше парафина, поскольку образует некристаллизующиеся сплавы. В некоторых случаях в состав мазевых основ вводят обессмоленный озокерит — продукт первичной очистки (освобожденный от примеси смол), представляющий собой воскообразную желтоватую массу. Грозненская нефть

содержит много парафиновых углеводородов с высокой температурой плавления, которые могут быть выделены из нее вымораживанием. После очистки эта смесь углеводородов имеет все свойства церезина.

**Вазелиновое масло**, или жидкий парафин (*Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum*). Представляет собой обработанную фракцию нефти, получаемую после отгонки керосина. Это бесцветная маслянистая жидкость без запаха и вкуса, нерастворимая в воде, почти нерастворимая в спирте и легко смешивающаяся во всех отношениях с эфиром, хлороформом и растительными маслами (кроме касторового). Применяется при производстве мазей с нерастворимыми лекарственными веществами для суспендирования.

**Искусственный вазелин** (*Vaselinum artificiale*). Представляет собой сплав разной сложности, приготовляемый из твердого и жидкого парафина, церезина или обесмоленного озокерита и петролатума. В простейшем случае это сплав 1 части парафина и 4 частей вазелинового масла, в старой рецептуре известный под названием *Unquentum Paraffini*. Сплав этот склонен к синерезису и, кроме того, при хранении становится зернистым. Сплавы, содержащие церезин (озокерит) или петролатум, этими недостатками не обладают.

**Нафталанская нефть** (*Naphthalanum Liquidum raffinatum, Naphtha naphthalani*). Добывается в Азербайджане на Нафталанском промысле. Раньше в Нафталане лечились в ямах, наполненных нефтью. Теперь же имеется санаторий со специальными нефтяными ваннами. Нафталанская нефть — густая сиропообразная жидкость черного цвета с зеленоватой флюоресценцией и своеобразным запахом. С водой не смешивается, в спирте малорастворима. Смешивается во всех соотношениях с глицерином, маслами и жирами. Нафталанская нефть оказывает дезинфицирующее и болеутоляющее действие. Является эффективным лечебным средством при ожогах I и II степени. Для получения мазевой основы уплотняется парафином или вазелином. Имеется ряд прописей с нафталанской нефтью для лечения чесотки, зуда, экзем, рожистых воспалений кожи, артритов, миалгии, радикулитов и т. д.

### *Силиконовые полимеры*

Силиконовые или полиорганосилоксановые соединения — высокомолекулярные кремнийорганические соединения. Представляют собой цепи молекул, состоящие из чередующихся звеньев, построенных из атомов кремния и кислорода, в которых свободные валентности кремния замещены метильными, этильными и фенильными радикалами. Силиконы (силоксаны) могут иметь линейную или сетчатую молекулярную структуру.

Силиконовые полимеры, внешне представляющие собой бесцветные маслянистые жидкости, находят широкое применение в различных отраслях народного хозяйства. Для фармации оказалось полезным наличие у некоторых из этих продуктов таких свойств, как физиологическая безвредность, химическая индифферентность, низкое поверхностное натяжение, гидрофобность, малая зависимость вязкости от температуры и др.

Силиконовые жидкости не обладают раздражающим, сенсibilизирующим и парааллергическим свойствами при нанесении на кожу. Они, так же как жиры, лишь незначительно задерживают газообмен и теплообмен через кожу человека, выгодно отличаясь в этом отношении от вазелина и углеводородных основ. Однако конъюнктиву глаза они незначительно раздражают и по этой причине для введения в основы глазных мазей непригодны.



Из перечисленных силиконовых жидкостей наилучшей совместимостью с лекарственными веществами и другими компонентами основ обладают полидиэтилсилоксаны. Полимер, у которого степень конденсации равна 5, получил сокращенное название «Эсилон-4» (полидиэтилсилоксановая жидкость № 4), а полимер со степенью конденсации 15— «Эсилон-5». «Эсилон-4» и «Эсилон-5» применяются как компоненты мазевых основ. Они смешиваются с вазелиновым и растительным маслами (кроме касторового масла), сплавляются с вазелином, парафином, церезином, животными и растительными жирами, ланолином (безводным), спермацетом, воском и др. Однако для хорошей смешиваемости с некоторыми веществами (рыбий жир, олеиновая кислота, скипидар, метилсалицилат) требуется соблюдение установленных соотношений. В полидиэтилсиликоновых жидкостях растворимы ментол, камфора, фенол, фенилсалицилат, деготь и другие неполярные и семиполярные лекарственные вещества. С помощью обычных эмульгаторов они эмульгируются с водой, спиртом и глицерином.

### Гидрофильные мазевые основы

Мазевые основы, относящиеся к этой группе, не оставляют жирного следа. После нанесения их на кожу пленки подсыхают с разной скоростью. Пленки достаточно упруги и поэтому удерживаются на коже в течение необходимого времени. Поскольку испарение воды связано с поглощением тепла, гидрофильные основы обладают охлаждающим действием, напоминающим действие влажной повязки. Гидрофильные основы совместимы со многими лекарственными средствами и легко их отдают из наружной водной фазы в ткани организма.

По физико-химической природе эта группа представляет собой студни ВМС, гели коллоидов (полуколлоидов) и коллоидные дисперсии веществ, нерастворимых в воде, но набухающих в ней.

### Мыльные основы

Мыло может служить основой для включения в нее медикаментов — ихтиола, дегтя и др. Основу получают либо растворением мыла при нагревании (на водяной бане) в воде или смеси воды с глицерином, либо в результате взаимодействия стеариновой кислоты с раствором поташа или кальцинированной соды. После охлаждения получают легкоплавкие гидро- или глицерогели разной плотности, калийные мыла дают более мягкие гели. Мыльные основы легко всасываются в кожу. Благодаря высокой гидротропности они хорошо смешиваются с жирными основами, образуя эмульсионные основы. Мыльные основы обладают щелочной реакцией и поэтому не могут считаться индифферентными.

### Желатино-глицериновые основы

Желатино-глицериновые основы готовятся с разным содержанием желатина (1—3%) и глицерина (10—30%). Желатин, разрезанный на кусочки, обливают в фарфоровой чашке следуемым по прописи количеством воды и оставляют для набухания в течение 3—4 ч. Затем добавляют глицерин и смесь при помешивании нагревают на водяной бане до получения однородной жидкости. При остывании получают мягкие студни, которые хорошо впитываются кожей и легко смываются водой. Желатиновые основы быстро портятся под влиянием микроорганизмов и подвержены синерезису.

**Крахмально-глицериновая основа, или глицериновая мазь** (*Unguentum Glycerini*). По ГФХ 7 г пшеничного крахмала смешивают в фарфоровой чаше с равным количеством воды, после чего прибавляют 93 г глицерина. Полученную смесь при помешивании осторожно нагревают на водяной бане до получения однообразной просвечивающейся массы. При остывании получается полупрозрачный студень беловатого цвета мягкой однообразной консистенции. Основа легко распределяется на слизистых оболочках и характеризуется медленным всасыванием. Применяется при приготовлении глазных мазей. Основа устойчива в отношении микрофлоры, но неустойчива в структурно-механическом отношении, так как при хранении происходит синерезис.

В. М. Грецкий и И. С. Ажгихин показали, что 5—6% раствор растворимого крахмала (полученного путем обработки крахмала фосфорной кислотой) имеет консистенцию мазевой основы, отличающейся медленной высыхаемостью.

Вязкие растворы консистенции мазевых основ с большим содержанием твердой фазы (до 50%) способны образовывать также декстрины.

**Трагаканто-глицериновые основы.** Представляют собой студни, содержащие около 3% трагаканта и до 40% глицерина. Получают их путем растирания порошка трагаканта с небольшим количеством крепкого спирта и последующего набухания в водно-глицериновой смеси. Предварительное растирание со спиртом предупреждает комкование трагаканта. Эти основы применяют преимущественно при изготовлении противозачаточных паст и косметических кремов.

В зарубежной практике нашли применение: пектиновые (пектина 7,5 г, глицерина 18 г, бензойной кислоты 0,2 г и воды до 100 г), альгиновые (альгината натрия 2,5 г, цитрата кальция 0,2 г, глицерина 15 г и воды до 100 г), муциновые (слизь из льняного семени) основы и основы некоторых других растительных ВМС.

**Полимеры-полисахариды микробного происхождения.** В качестве гидрофильной мазевой основы предложен высокомолекулярный полисахарид декстран, образующийся в результате жизнедеятельности микробов *Leuconostok mesenteroides* и *L. dextranicus*. Полимер состоит из глюкозы. Молекулярная масса его может достигать 150 000. Растворы декстрана мазеподобной вязкости отличаются высокой индифферентностью. Они бесцветны, не имеют запаха: рН от 4,5 до 6,5.

Под руководством Н. П. Елинова и И. Я. Гуревича из дрожжеподобного гриба *Aureobasidium (Pullularia) pullulaus* получен грибной глюкан — пуллулан, высоковязкие растворы которого оказались перспективными мазевыми основами для хлортетрациклиновой и гелиомициновой мазей. При длительном хранении эти мази нуждаются в консерванте (мертиолат в концентрации 1 : 100 000).

### *Полусинтетические производственные целлюлозы*

Для мазевых основ нашли применение метилцеллюлоза (МЦ) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-KМЦ).

МЦ — простой эфир. В зависимости от количества введенных в молекулу целлюлозы метильных групп могут быть получены эфиры со степенью полимеризации от 150 до 700, что соответствует молекулярной массе от 30 000 до 140 000. Основное свойство растворов МЦ — их вязкость — зависит от степени замещения (содержание метоксильных групп), равномерности распределения заместителей и степени полимеризации. Применяемая в фармации МЦ целлюлоза содержит 26—33%

метоксильных групп. МЦ выпускается в виде волокнистых хлопьев белого или слегка желтоватого цвета. Продукт не имеет ни запаха, ни вкуса и может храниться долгое время.

Лучший способ приготовления растворов МЦ: навеску вещества при тщательном перемешивании обрабатывают нагретой до 80—90 °С горячей водой, взятой примерно в количестве 25% требуемого объема раствора. После того как хлопья намокнут, добавляют холодную воду (можно даже лед) и смесь перемешивают до получения однородного вязкого раствора. Растворы МЦ стойки к действию микроорганизмов, нетоксичны, физиологически инертны. Они обладают высокой связывающей, диспергирующей, смачивающей и адгезивной способностью. МЦ заметно снижает поверхностное натяжение воды, в связи с чем проявляется высокая эмульгирующая способность МЦ. В связи с этим МЦ используется в фармации не только для приготовления мазей.

При высушивании растворы МЦ образуют прозрачную, бесцветную высокопрочную пленку, стойкую к воздействию плесени, органическим растворителям, жирам и маслам.

Na-КМЦ — натриевая соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты (карбоксиметилцеллюлозы). Степень полимеризации от 300 до 3000, молекулярная масса от 75 000 до 750 000. Белое или серое однородное волокнистое вещество, хорошо растворимое в холодной и горячей воде.

Основы на базе метилцеллюлозы и Na-КМЦ обычно получают совместно с глицерином по прописям: 1) метилцеллюлозы 6 г, глицерина 20 г, воды 74 г; 2) Na-КМЦ 6 г, глицерина 10 г, воды 84 г и др. Прибавляют консерванты. Основы легко смешиваются с секретами слизистых оболочек, что способствует лучшему контактированию лекарственных веществ с пораженным участком.

### *Фитостериновые основы*

Фитостерин представляет собой нерастворимый в воде, белый или желтоватый кристаллический порошок, состоящий, по данным А. М. Халецкого, из  $\beta$ -ситостерина (более 40%), лигноцеринового спирта  $C_{24}H_{49}OH$  (около 30%), лигноцериновой кислоты  $C_{23}H_{47}COOH$  (до 20%), неорганических веществ (5%), воды (до 5%) и более ненасыщенных стеринов. Получают его из хвойной древесины по методу, разработанному в 1938 г. Ф. Г. Солодким. Важнейшим свойством фитостерина является его мощное водопоглощающее действие. Он легко и прочно удерживает 12-кратное количество воды. Если в колбу налить 92 мл воды, на поверхность воды насыпать (не перемешивая) 8 г фитостерина и затем нагревать содержимое колбы на водяной бане до 80 °С, то после этого будет достаточно нескольких встряхиваний, чтобы в течение 1 мин получить однородную сметанообразную массу. Последняя устойчива в течение нескольких недель, если защищена от высыхания. А. М. Халецкий получил такую основу в соотношении 1:6—1:10 и на базе ее приготовил ряд мазей, успешно применявшихся при лечении кожных болезней.

Фитостериновые основы при хранении высыхают, но при смешивании остатка с водой (при 50—60 °С) вновь образуется основа с исходными признаками. Эта обратимость открывает возможность для получения сухих порошкообразных мазей-концентратов. Фитостериновые основы хорошо переносятся даже весьма чувствительной кожей. В них можно включать разнообразные лекарственные вещества, в том числе фото-защитные препараты (салол, хинин, танин).

## *Полиэтиленгликолевые основы*

Полиэтиленгликолевые основы готовятся сплавлением твердых и жидких полиэтиленгликолей. Полиэтиленгликоли (ПЭГ) или полиэтиленоксиды (ПЭО) — синтетические вещества, получаемые путем полимеризации этиленгликоля или окиси этилена в присутствии воды и едкого кали.

В ряду водорастворимых основ, широко применяемых за рубежом, примерно с 40-х годов ПЭГ заняли главенствующее место. Это объясняется следующими особенностями:

1) хорошей растворимостью в воде, сохраняющейся у полимеромологов с молекулярной массой даже до 1 000 000. Благодаря этому мази, приготовленные из них, легко смываются водой, что особенно важно при поражении кожи, покрытой волосами, и для лечения ран без нарушения гранулята;

2) способностью растворять гидрофильные и гидрофобные лекарственные препараты;

3) способностью растворяться в спирте, не диссоциировать в водном растворе и не претерпевать каких-либо изменений в присутствии электролитов;

4) смешиваемость с парафинами и глицеридами с образованием стабильных псевдоэмульсий обоих типов. К эмульсиям типа М/В может быть добавлено любое количество полимера;

5) способностью хорошо наноситься на кожу и равномерно распределяться на ней. ПЭГ не препятствует газообмену кожи и не нарушают деятельность желез, сохраняют однородность после поглощения секретов кожи или слизистой оболочки;

6) слабым бактерицидным действием, обусловленным наличием в молекуле первичных гидроксильных групп. Благодаря этому ПЭГ не подвергаются действию микроорганизмов и могут сохраняться длительное время в сосудах и тубах, в любых температурных условиях (включая тропики);

7) осмотической активностью, которая благоприятно сказывается при обработке загрязненных ран. В таких случаях мази на ПЭГ действуют как вымывающие и очищающие средства. Что касается влияния осмотической активности на проникновение лекарственных веществ, то следует учитывать, что этому процессу будет предшествовать отток жидкости из ткани в мазь до установления равновесия и только после этого начнется пенетрация.

ПЭГ вошли в фармакопеи почти всех стран мира, в том числе в ГФХ. Первые отечественные прописи полиэтиленгликолевых основ были разработаны М. Х. Глузман и Б. И. Дашевской (1956).

## *Основы из глинистых минералов*

Наибольшую известность в фармацевтической практике приобрели монтмориллонитовые (бентонитовые) глины, состоящие из 1 единицы глинозема (внутри кристаллической решетки), связанной с 2 единицами кремнезема. Монтмориллонит отличается непрочным сочленением смежных слоев связями —  $O \dots O$  — и весьма высокой емкостью обмена. Глинистые минералы привлекают внимание своей высокой способностью поглощать воду, сильно увеличиваясь при этом в объеме. Например, натриевые формы бентонитов при смачивании их водой набухают, увеличиваясь в объеме в 15—18 раз. Образующиеся мягкие студни их хорошо распределяются на коже и воспринимают многие лекарственные вещества. Глинистые минералы выгодно отличаются химической индифферентностью, позволяющей вводить в них такие активные вещества, как перманганат калия, хлорамины и др.

Для фармацевтических целей бентонит и другие глинистые материалы должны применяться полностью очищенными от грубых примесей и песка. Это достигается отмачиванием с последующим высушиванием (с одновременной стерилизацией порошка минерала). В зависимости от содержания примесей солей железа и других примесей глинистые минералы могут иметь цвет от серовато-белого до телесного. По простейшим прописям бентонитовая (монтмориллонитовая) основа состоит из 13—20% натриевой формы минерала, 10% глицерина и 70—77% воды.

**Гели оксила.** Оксидом называется аморфная двуокись кремния. В ФРГ это вещество известно под названием аэросила, ГДР — карузоля, США — кэбосила и т. д. Оксид (аэросил) представляет собой белый аморфный непористый порошок с размером частиц от 4 до 40 мкм, которые имеют сферическую или почти сферическую форму. Без потери сыпучести аэросил может удерживать от 15 до 60% различных жидкостей. При концентрации 10—12% аэросила в воде образуется маловязкая текущая суспензия, при повышении содержания аэросила до 17% — полутвердая, а при 20% — крупинчатая масса, при растирании превращающаяся в однородную мазь.

Аэросил способен образовывать гели также с органическими растворителями, эфирными маслами.

М. П. Алюшин и М. М. Астраханова предложили э с и л о н - а э р о с и л ь н у ю о с н о в у, состоящую из «Эсилон-5», загущенного 16% аэросила. Это высоковязкий, бесцветный, прозрачный гель, имеющий рН ближе к рН кожи (7,0—5,0). Основа нетоксична, не оказывает местнораздражающего действия, не взаимодействует с включенными лекарственными веществами. Вначале аэросил как высокоактивный порошок адсорбирует лекарственные вещества, которые, однако, в присутствии воды полностью десорбируются и оказывают терапевтический эффект. Эсилон-аэросильная основа не расслаивается в процессе длительного хранения при высоких и низких температурах.

#### **Эмульсионные мазевые основы**

Эмульсионные основы дают возможность вводить лекарственные вещества как в водную, так и в масляную фазы. Это же делает возможным приготовление мазей комбинированного типа и разной сложности по составу лекарственных средств.

#### **Эмульсионные основы типа В/М**

Особенностью производства эмульсионных мазевых основ типа В/М является то, что оно может быть завершенным, т. е. водная фаза уже эмульгирована, или остановиться на стадии сплавления жирной фазы с эмульгатором. Во втором случае получается безводный полуфабрикат — корпус будущей мази, обладающий способностью при необходимости инкорпорировать обусловленное количество водной фазы с образованием эмульсии типа В/М. Эти своеобразные консистентные полуфабрикаты ряд исследователей относят к особому классу мазевых основ, называя их «абсорбционными». В нашем учебнике абсорбционные основы рассматриваются как корпуса эмульсионных основ.

В качестве эмульгаторов используются маслорастворимые ионогенные и неионогенные ПАВ. Среди ионогенных эмульгаторов превалирует группа анионоактивных ПАВ, причем в основном мыла.

**Эмульгаторы — поливалентные мыла.** Многовалентные металлические мыла в состоянии образовывать высокодисперсные эмульсии типа

В/М с высоким содержанием воды (до 70%) в качестве дисперсной фазы. Это свойство многовалентных металлических мыл и было положено в основу работ ВНИИФ с эмульсионными мазевыми основами. ВНИИФ рекомендовал в качестве эмульгатора цинковое мыло комплекса жирных кислот растительного масла — эмульгатор № 1. В отдельные прописи мазей (ихтиоловая) вместо цинкового мыла входит кальциевое мыло — эмульгатор № 2. Наконец, для получения эмульгатора не обязательны растительные масла. С равным успехом можно использовать смоляные кислоты (канифоль) — эмульгатор № 3.

Значительно шире для приготовления эмульсионных мазевых основ применяются эмульгаторы неионогенного характера. В их ассортимент входят: высокомолекулярные алифатические спирты и их производные, высокомолекулярные циклические спирты и их производные, эфиры многоатомных спиртов, жирсахара.

**Эмульгаторы — высшие жирные спирты и их производные.** Ценными компонентами мазевых основ, нашедшими широкое применение, являются продукты омыления спермацета: цетиловый спирт  $C_{16}H_{33}OH$  и стеариловый (октадециловый) спирт  $C_{18}H_{37}OH$ . Первый плавится при  $50^{\circ}C$ , второй — при  $59^{\circ}C$ . Оба являются хорошими эмульгаторами. Мазевые основы, содержащие их в количестве 5—10%, способны инкорпорировать значительные количества водных жидкостей (до 50%), образуя эмульсии типа В/М.

В СССР главным источником высокомолекулярных спиртов является кашалотовый жир, в котором основными являются цетиловый и олеиновый спирты. В туловищном жире их содержится до 90%, в полостном — выше 70%. Еще в 1951 г. П. С. Угрюмовым и В. И. Федоровым предложен эмульгатор № 1 ВНИИФИ, состоящий из сплава 15 частей натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира (получаемых по методике упомянутых авторов) и 85 частей свободных жирных кислот кашалотового жира (в смеси преобладают лауриновая, миристиновая, олеиновая и миристоолеиновая). Эмульгатор ВНИИФИ № 1 является официальным и вводится в количестве 10—20%.

К производным высших жирных спиртов относится эмульгатор КО, применяемый в производстве косметических мазей. Он представляет собой калиевую соль эфира высокомолекулярных спиртов (фракция, обогащенная цетиловым спиртом) и фосфорной кислоты.

Сплав, состоящий из 30% эмульгатора КО и 70% высокомолекулярных спиртов кашалотового жира, получил название эмульсионного воска. Это твердая однородная масса светло-кремового цвета, имеет рН 5,8—7,0, хорошо сплавляется с жирами, маслами, углеводородами. При содержании 5% эмульсионного воска в вазелине эмульгируется 28% воды.

**Эмульгаторы — высокомолекулярные циклические спирты и их производные.** Основным природным продуктом, содержащим циклические спирты, является ланолин. Будучи добавлен к жирам и углеводородам, он в сплавах с ними выполняет роль эмульгатора, абсорбируя (эмульгируя) значительные количества водных и спиртовых жидкостей. Однако некоторые недостатки, свойственные натуральному ланолину (липкость, запах и др.), вызывающие аллергические явления, привели к использованию продуктов переработки ланолина.

**Гидролан.** Гидроланом называется гидрированный ланолин, получаемый в мягких условиях гидрирования (температура  $200^{\circ}C$ , давление 150 атм). В результате получается обесцвеченный и дезодорированный продукт с сохранением высоких эмульгирующих свойств ланолина.

Спирты шерстяного воска. Получают обычно омылением продажного ланолина концентрированными растворами щелочей (водными или спиртовыми). Этим методом обеспечивается наибольшее содержание в смеси спиртов холестерина. Состав препарата (средние цифры): 30% холестерин (преимущественно холестерина), 25% тритерпенов, 15% ациклических диолов и 25—30% неопределяемых веществ. За рубежом спирты шерстяного воска широко используются для получения эмульсионных основ с высоким содержанием воды. Для примера приведем пропись сложной водяной мази (*Unguentum aquosum compositum*), которую можно найти в Британской фармакопее (1963). В начале приготавливают сплав из 3 г спиртов шерстяного воска, 12 г парафина, 5 г вазелина и 30 г вазелинового масла; получается *Unguentum alcoholum lanae* (корпус мази), к которой применяют 50 мл воды.

По рекомендации ХНИХФИ (1968) мазевую основу со спиртами шерстяного воска применяют по той же прописи, но с заменой парафина церезином. Основы со спиртами шерстяного воска совместимы со многими лекарственными веществами. При хранении эти спирты нуждаются в добавлении к ним антиокислителей.

Холестерин. Это важнейший компонент спиртов шерстяного воска. Обладает высокой эмульгирующей способностью и проникаемостью через кожу. Добавленный в количестве 10% повышает гидрофилизующую способность свиного сала до 218%, вазелина желтого — до 235%.

Ацети ли р о в а н н ы й л а н о л и н. Получается путем обработки ланолина уксусным ангидридом. Имеет низкую величину когезии (липкости), лишен неприятного запаха жиропота, растворяется в вазелиновом масле (до 10%). В количестве от 1 до 5 % образует стойкие эмульсионные основы, сохраняя мажеобразную консистенцию при низких температурах.

По ли ок си эти ли р о в а н н ы й л а н о л и н. Получается путем присоединения оксиэтилена к оксигруппам эфиров ланолина.

В СССР получен водорастворимый ланолин двух марок: «Водлан-45» с рН 8 и «Водлан-60» с рН 7,1. Полиоксиэтилированный ланолин растворяет также в разбавленном этиловом спирте. Введенный в количестве до 3%, дает мягкие мазевые основы (кремы).

Эмульгаторы — производные полимеризованного глицерина. К этой группе относятся мазевые основы, приготовленные с помощью твердых эмульгаторов Т-1 и Т-2, применяемых в маргариновой промышленности. Первый из них является смесью неполных моно- и диэфиров диглицерина со стеариновой кислотой, а Т-2 — смесью тех же дистеаратов триглицерина.

На базе эмульгатора Т-2 Е. Н. Кутумова (1956) предложила мазевую основу, представляющую собой 30% эмульсию воды в сплаве 6 частей вазелина с 1 частью эмульгатора и имеющую вид белой или буровато-белой мягкой мажеобразной массы.

Эмульгаторы — спаны (Spans). Под этим названием понимаются неполные эфиры сорбитана и высших жирных кислот. Сорбитан образуется из шестиатомного спирта сорбитола (сорбита), причем при циклировании образуются соединения как тетрагидропирановой, так и тетрагидрофурановой структуры. Сорбитан фурановой структуры при последующем дегидрировании превращается в бициклический ангидрид — сорбит, который также может этерифицироваться с жирными кислотами.

В зависимости от того, какая кислота вступает во взаимодействие с сорбитаном, образуются спаны, обладающие разными свойствами и различающиеся по номерам: спан-20, спан-40, спан-60 и т. д.

Спаны являются липофильными соединениями, но они, помимо того что растворяются в маслах, хорошо растворимы в спирте, ацетоне и хлороформе. Образуют эмульсии типа В/М. Благодаря неионному характеру спектр используемых лекарственных препаратов широкий.

**Эмульгатор — пентол.** ПАВ, представляющее собой смесь моно- (19%), ди- (свыше 55%) и тетраэфиров (около 17%) четырехатомного спирта пентаэритрита и олеиновой кислоты. Синтезирован во Всесоюзном научно-исследовательском институте синтетических и натуральных душистых веществ.

Возможность использования в фармации изучена В. М. Грецим (1964). Сплавы вазелина с 5% пентолом образуют стойкие высокодисперсные эмульсионные системы типа В/М с 50—60% воды, обладающие высокой активностью, без каких-либо побочных явлений. Основа устойчива при хранении, замораживании и нагревании.

**Эмульгаторы — жирозахара.** Под жирозахарами понимают неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами («сахарные мыла»).

Исходным сырьем для получения жирозахаров служат сахароза и индивидуальные жирные кислоты (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая и др.) или смеси кислот кокосового, пальмового и других растительных масел.

Поскольку в молекуле сахарозы имеется восемь ОН-групп, способных этерифицироваться, возможен синтез множества соединений, обладающих различными поверхностно-активными свойствами.

По свойствам жирозахара являются ПАВ и, следовательно, могут служить эмульгаторами. Ф. А. Жогло синтезировал и изучил ряд моноэфиров и диэфиров сахарозы. Им установлено, что диэфиры пальмитиновой и стеариновой кислот в количестве 2% способны с вазелиновым маслом (47%), водой (45%), метилцеллюлозой (1%) и церезином (5%) образовывать стойкую консистентную эмульсию типа В/М (ГЛБ-7). Метилцеллюлоза и церезин здесь выполняют роль загустителей. Резорбция лекарственных веществ (на примере салициловой кислоты и сульфацила натрия) из этой основы дала лучшие результаты, чем из вазелиноланолиновой основы.

В чистом виде жирозахара представляют собой бесцветные кристаллические вещества, не имеющие запаха и вкуса. Устойчивы до температуры 100 °С, при 120 °С начинают плавиться. В организме распадаются на жирные кислоты, глюкозу и фруктозу. Не оказывают сенсibiliзирующего или аллергического действия на кожу, не удаляют полностью липоидную кожную пленку, сохраняют постоянное значение рН кожи и нормальный водный баланс.

### *Эмульсионные основы типа М/В*

В качестве эмульгаторов используются как ионогенные, так и неионогенные ПАВ. Анионоактивными эмульгаторами могут быть мыла и алкилсульфаты.

**Эмульгаторы — мыла щелочных металлов.** Натриевые, калиевые и аммониевые соли жирных кислот хорошо эмульгируют растительные и гидрогенизированные жиры. Больше пригодны для приготовления жидких мазей (см. с. 469).

**Эмульгаторы — мыла, образованные триэтаноламином,** также способны своими анионами стабилизировать эмульсионные основы, образуя на масляной фазе поверхностные адсорбционные слои.

**Эмульгаторы — алкилсульфаты.** Сернокислые эфиры высших спиртов с общей формулой  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$  и  $\text{OSO}_3\text{X}$ . Для этих соединений характерна группа —  $\text{OSO}_3\text{X}$ . Алкильная цепочка может содержать



9—18 атомов углерода. Наибольшее применение нашли натриевые соли алкилсульфатов, стабилизирующие эмульсии типа М/В:  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{—O—SO}_3\text{Na}$  натрийлаурилсульфат (Texapon Z)  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{—O—SO}_3\text{Na}$  натрийцетилсульфат (Lanett E)  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2\text{—O—SO}_3\text{Na}$  натрийстеарилсульфат.

Натрия лаурилсульфат является основным эмульгатором в гидрофильной мазевой основе, принятой Фармакопеей США (1965).

Наряду с алкилсульфатами, в качестве эмульгаторов для эмульсионных мазей типа М/В находят применение также некоторые алкилсульфонаты, например натрийцетилсульфонат  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{—SO}_3\text{Na}$ .

Значительно больше в фармацевтической практике для стабилизации эмульсий типа МВ/ используются неионогенные эмульгаторы, гидрофильные свойства которых резко усилены оксиэтилированием. Введение 10—20 и более оксиэтиленовых звеньев приводит к полной и легкой растворимости ПАВ в воде. Наибольшее значение из этой группы эмульгаторов получили производные спенав. Обычно к 1 молю спена присоединяется около 20 молей окиси этилена.

**Эмульгаторы твины (Tweens).** Твины получают путем обработки спанов окисью этилена в присутствии едкого натра в качестве катализатора. Этерификация идет по месту свободных гидроксильных групп.

В зависимости от того, какой из спанов вступает в реакцию этерификации и какова степень полимеризации окиси этилена, различают следующие твины (табл. 16).

Таблица 16

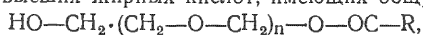
Твины, применяемые в фармации

Торговое название	Химический состав	ГЛБ (±1)	n	Консистенция
Твин-20	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолаурат	16,7	6	Жидкий
Твин-40	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонопальмитат	15,6	6	»
Твин-60	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоностеарат	14,9	6	»
Твин-61	Полиоксиэтилен-(4)-сорбитанмоностеарат	9,6	2	Твердый
Твин-65	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитантристеарат	10,5	6	»
Твин-80	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеат	15,0	6	Жидкий
Твин-81	Полиоксиэтилен-(5)-сорбитанмоноолеат	10,0	2	»
Твин-85	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитантриолеат	11,0	6	»

Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях, без разложения выдерживают стерилизацию.

В СССР твины впервые были синтезированы в 1958 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте органических полупроводников и красителей.

**Эмульгаторы — мири (Myri).** Под этим названием известны сложные эфиры полиоксиэтиленгликолей и высших жирных кислот, имеющих общую формулу:



где R — радикал высшей жирной кислоты.

Мири-52 (полиоксиэтиленстеарат с  $n=40$ ) является официальным в США; ГЛБ=16,9 (±1).

Эмульгаторы — брии (Brij). Сложные эфиры полиэтиленгликолей и высших спиртов и спиртов шерстяного воска с общей формулой  $\text{HO}-\text{CH}_2(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}$ , где R — остаток спирта.

За рубежом широко используется брии-35 (полиоксэтиленлаурат с  $n=23$ ); ГЛБ = 16,9 ( $\pm 1$ ).

#### КЛАССИФИКАЦИЯ МАЗЕЙ

Мази можно классифицировать по их медицинскому применению. Однако более четкое представление о мазях можно получить, если в основу классификации положить их физико-химическое строение с учетом используемых мазевых основ. Рецептура мазей крайне разнообразна. Это определяется, с одной стороны, обилием мазевых основ, с другой — весьма большим ассортиментом лекарственных веществ, вводимых в мази.

Эти вещества обладают разной растворимостью. Одни из них хорошо растворяются в жирах, другие, наоборот, не растворяются в жирах, но хорошо растворимы в воде (глицерине, спирте). Наконец, имеется большая группа лекарственных веществ, которые не растворяются ни в жирах, ни в воде. Совершенно очевидно, что в зависимости от растворимости лекарственных веществ следует выбирать и способы введения их в мазевую основу.

Например, если камфора растворяется в жирах, то она должна вводиться путем растворения в расплавленной основе. В этом случае мазь будет представлять собой однофазную систему — раствор в сильно вязком растворителе. Другая картина наблюдается при введении калия йодида, который нерастворим в жировой основе, но зато прекрасно растворим в воде. Естественно, что в этом случае калия йодид нужно растворить в воде и водный раствор эмульгировать с жировой основой. Получится двухфазная система — эмульсия. Если далее в мазь будут вводиться окись ртути, окись цинка и другие подобные лекарственные вещества, которые не растворяются ни в жирах, ни в воде, то для них остается лишь один путь введения — тщательное растирание с основой. В этом случае получают дисперсные системы — суспензии. Наконец, возникают более сложные системы, если в мазь будет входить несколько лекарственных веществ, по-разному относящихся к мазевой основе.

Таким образом, возможны две классификации мазей: по типу основ и по типу дисперсных систем.

#### Классификация мазей по типу основ

1. Мази на гидрофобных основах.
2. Мази на гидрофильных основах.
3. Мази на эмульсионных (дифильных) основах: а) мази на основах типа эмульсии В/М; б) мази на основах типа эмульсии М/В.

#### Классификация мазей по типу дисперсных систем

1. Гомогенные мази: а) мази-сплавы; б) мази-растворы; в) экстракционные мази.
2. Суспензионные мази: а) двухфазные системы; б) трех- и многофазные системы.
3. Эмульсионные мази: а) мази-эмульсии типа В/М; б) мази-эмульсии типа М/В.
4. Комбинированные мази.

К подгруппе гомогенных мазей относятся жирные мази, образованные сплавлением основы и лекарственных веществ, взаимно растворимых, мази, в которых лекарственные вещества растворимы в мазевой

основе, и мази, в которых лекарственные вещества перешли в мазевую основу в результате их экстрагирования расплавленной основой. Мази этой подгруппы характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между основой мази и лекарственными веществами. Однако полная гомогенность в этих системах не имеет места, так как сами мазевые основы могут содержать микро- или ультрамикрорекристаллические включения, т. е. быть структурированными системами.

В состав мазей-суспензий входят лекарственные вещества, нерастворимые в воде и жирах. В виде суспензий вводятся также лекарственные вещества, которые растворяются в воде, но растворы их едкие и могут вызвать раздражение кожи и некротические явления (резорцин, пирогаллол, цинка сульфат, ртути дихлорид, сегнетова соль). В суспендированном состоянии в мази вводятся также вещества, требующие для своего растворения значительное количество воды (бура, борная кислота).

Мази-суспензии могут содержать одно или несколько лекарственных веществ, причем каждое из них имеет свою межфазную границу раздела. По этому признаку мази-суспензии делятся на двух-, трех- и многофазные системы.

Эмульсионные мази содержат лекарственные вещества, растворимые в воде или, реже, в спирте, глицерине и их смесях. Поскольку такие растворы не смешиваются с жировыми основами, получаемые мази представляют собой эмульсии, в которых дисперсионной средой обычно является мазевая основа. Дисперсной фазой, помимо водных и других растворов лекарственных веществ, может быть также металлическая ртуть (ртутно-металлические мази).

Большинство мазей-эмульсий содержит эмульгаторы, в силу чего мази получают достаточно высокодисперсными и устойчивыми. Однако встречаются мази, которые устойчивы только благодаря высокой вязкости дисперсионной среды. В таких мазях дисперсная фаза состоит из крупных капелек.

Комбинированные мази представляют собой сочетания разных типов дисперсных систем.

#### МАЗИ В АПТЕЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

В рецептуре аптек мази занимают около 10%. Превалируют прописи на жирных и углеводородных основах. Встречаются почти все типы дисперсных систем. Растет количество усложненных прописей, представляющих собой комбинированные дисперсные системы.

Прописываются мази в развернутом виде (полной прописи) с перечислением всех ингредиентов и с указанием их количеств в единицах массы или в виде сокращенных прописей. Сокращенные прописи мазей допустимы, если назначается официальная мазь или мазь, имеющая условное название и состав, указанные в другой научно-технической документации. В этом случае в рецепте достаточно названия мази и ее количества. Основываясь на разрешении ГФХ, врач может опустить в рецепте название вазелина, если последний является основой мази. В этом случае указываются название мази и концентрация лекарственного вещества или его абсолютное количество (рецепт 155).

155. Rp. Unguenti Xeroformii 10% 30,0 (или 3,0—30,0)

DS. Нанести на пораженный участок кожи на ночь

ГФХ допускает также не указывать концентрацию лекарственного вещества, если его будет введено в мазь ровно 10%. Это разрешение не распространяется на вещества списков А и Б.

## Мази на гидрофобных основах. Мази — сплавы и растворы

**Мази-сплавы.** Получают путем сплавления составных частей, причем в первую очередь расплавляют более тугоплавкие, а затем последовательно прибавляют легкоплавкие компоненты.

Сплавление проводят на водяной базе в фарфоровой или эмалированной чашке. Жидкие компоненты добавляют в последнюю очередь. Гомогенизацию мази проводят в нагретой ступке путем перемешивания расплава до полного его охлаждения<sup>1</sup>. После гомогенизации мази становятся мягкими, легко размазываемыми. Объясняется это тем, что в случае структурированных основ размешивание препятствует образованию прочных внутренних микрокристаллических или ультрамикроскопических каркасов, которые образуются, если расплав оставить в покое до остывания. Помимо всего, при размешивании мази приобретают рыхлую пенистую структуру вследствие инкорпорирования воздуха.

Примером мази-сплава может служить мазь Воячека (рецепт 160).

156—160. Rp. Emplastri diachylon 5,0  
Ol. Helianthi 10,0  
Ol. Menthae piperitae (seu Ol. Eucalypti) gtt. III  
M. f. ung.  
DS. Применять при остром насморке (мазь Воячека)

Прописана усложненная диахильная мазь, в состав которой входит свиновый пластырь (свинцовая соль комплекса жирных кислот). При комнатной температуре это твердая масса, которая плавится при 70°C. Пластырь расплавляют на водяной бане в фарфоровой чашечке и добавляют к нему подсолнечное масло. В это время ступку нагревают в сушильном шкафу. В теплую ступку переводят расплавленную смесь и перемешивают до полного охлаждения, добавив под конец мятное масло.

**Мази-растворы.** Действующие лекарственные средства, растертые в тонкий порошок, смешивают с теплой (40—50°C) мазевой основой до растворения и перемешивают до полного остывания.

К этой группе относится камфорная мазь (Unguentum camphoratum) — 10% раствор камфоры в сплаве вазелина и ланолина (2+1).

Пример усложненной прописи:

161. Rp. Anaesthesini 0,25  
Mentholi 0,1  
Vasellini 20,0  
M. f. ung.  
DS. Мазь для носа (при насморке)

В теплом вазелине последовательно растворяют анестезин и ментол, после чего гомогенизируют до полного охлаждения ступки.

### Суспензионные (тритурационные) мази

Мази этой группы готовят путем тщательного растирания лекарственных средств с мазевой основой. С этим связано их другое на-

<sup>1</sup> В порядке общего замечания следует указать, что все жирные основы применяются после предварительного расплавления и процеживания через густое металлическое сито. Процеживание небольших количеств мазевых основ (10—20 г) в процессе приготовления мазей по рецептам приводит к большим потерям. В дальнейшем при изложении материала везде имеются в виду уже процеженные основы.

звание — тритурационные мази (лат. *trituration* — растирание). Степень дисперсности твердой фазы в тритурационных мазях должна быть как можно более высокой, поскольку с увеличением поверхности измельчаемых лекарственных веществ повышается и лечебный эффект. Тонкость мазей-суспензий в аптечных условиях проверяется органолептически: при растирании мазка мази на тыловой части ладони не должно обнаруживаться крупиннок. Если твердая фаза находится в мази в виде более грубого порошка (частички более 50 мкм), то при намазывании и особенно при растирании на коже чувствуются грубые частицы, которые вызывают раздражение, а иногда даже травмируют кожу. Это особенно недопустимо при лечении раневых и слизистых поверхностей.

Как и при приготовлении микстур-взвесей, растирание твердой фазы должно проводиться в присутствии жидкостей, понижающих твердость частиц и усиливающих дробящий эффект благодаря расклинивающему действию. Однако вязкие жидкости, каковыми являются мазевые основы, для этой цели малоприспособны, поскольку сильно замедляют движение частиц и требуют приложения больших усилий для растирания. Диспергирование твердой фазы проводят при помощи небольшого количества растительного или минерального масла, специально добавляемого в этом случае, либо при помощи расплавленной основы.

Выбор варианта зависит от количества твердой фазы. Если лекарственные средства входят в мазь в небольшом количестве (до 5%), растирают с небольшим количеством миндального, персикового или подсолнечного масла (если мазь готовится на жирах) или с вазелиновым маслом (если мазь готовится на вазелине), после чего к полученной тонкой суспензии частями примешивают основу для общего веса мази, требуемой по рецепту. При больших количествах (5—25%) лекарственные средства тщательно растирают с достаточным количеством расплавленной основы (приблизительно равным половине массы твердой фазы), после чего примешивают остальное количество основы. В процессе перемешивания необходимо несколько раз снимать массы со стенки ступки и пестика.

Мази-суспензии с содержанием порошкообразных веществ свыше 25% называют пастами. Для достижения должной дисперсности и однородности паст их готовят путем тщательного растирания порошкообразных ингредиентов с расплавленной основой. Пасты характеризуются более густой по сравнению с типичными тритурационными мазями консистенцией (тестообразной).

В жирных тритурационных мазях частички порошковидных веществ окружены сравнительно толстым слоем основы, вследствие чего их лечебное действие проявляется медленно. По сравнению с типичными мазями пасты благодаря большому содержанию порошкообразных веществ обладают некоторой порозностью, поэтому они проницаемы для влаги и не задерживают перспирацию. Мази втирают, а пасты намазывают. Намазанная паста до известной степени затвердевает, иммобилизует кожу, действует анемизирующим образом.

Магистральные суспензионные мази отличаются исключительным разнообразием. Приводим некоторые примеры.

162. Rp. Furacilini 0,1  
Lanolini 20,0  
Vasellini 30,0  
M. f. unguentum

DS. Антисептическая мазь, ускоряющая процессы грануляции и заживления ран

Пример мази-суспензии с одной твердой фазой. Фурацилин тщательно растирают с 3—4 каплями вазелинового масла, после чего добавляют теплый сплав ланолина с вазелином.

163. Rp. Resorcini 0,6  
Acidi salicylici 1,0  
Sulfuris pp. 2,0  
Cerae flavae 4,0  
Ol. Ricini ad 20,0  
M. f. ung.  
DS. При себорее

Прописана трехфазная суспензионная мазь на воско-масляной основе с общим содержанием около 9% порошкообразных ингредиентов. Смесь порошков тщательно растирают с 5—6 г расплава, в котором предварительно растворяют салициловую кислоту. Мази, содержащие воск, меньше затрудняют перспирацию, чем вазелиновые основы.

164. Rp. Anaesthesini 0,5  
Camphorae 0,3  
Norsulfazoli  
Streptocidi  
Amidopyrini aa 0,75  
DS. Для лечения пульпитов  
M. f. pulv. Adde:  
Ol. camphorati 10% 3,0  
ut f. pasta

Прописана зубная паста на основе растительного масла (камфорного). Приготавливают смесь всех порошковидных ингредиентов, которую затем тщательно растирают с камфорным маслом. При этом анестезин и камфора частично растворяются.

#### Эмульсионные мази

**Мази-эмульсии типа В/М.** Это основная группа эмульсионных мазей. В аптечных условиях в качестве эмульгатора чаще всего применяют ланолин, который поэтому всегда вводят в большем или меньшем количестве в основу. Эмульгирующими свойствами, но в значительно меньшей степени обладают также спермацет и воск. Воспринимать небольшие количества воды (без эмульгирования за счет высокой вязкости) способны и другие жировые основы. Техника приготовления эмульсионных мазей сводится к тщательному смешиванию в ступке эмульгатора (ланолина) с водным раствором лекарственных веществ до полного его поглощения, после чего примешивают основу.

По сравнению с жировыми тритурационными эмульсионные мази быстрее проникают в кожу, и лекарственные вещества, находясь в водной фазе, оказывают более быстрое и сильное действие. Водосодержащие мази размягчают эпидерматический слой и служат хранилищем для действующих лекарственных веществ.

Рецептура эмульсионных мазей разнообразна.

По ГФХ была официальной мазь с калия йодидом (Unguentum Kalii iodati), которая готовится следующим образом: 50 г калия йодида и 1 г натрия тиосульфата растворяют в ступке в 44 мл воды, к раствору прибавляют 135 г ланолина и размешивают до поглощения всего раствора, затем прибавляют 270 г свиного сала или эмульсионной основы и мазь тщательно перемешивают. Добавление тиосульфата преследует цель связывания йода, который может выделиться даже при непродолжительном хранении. Мазь на свином жире готовят ex tempore. Применяют при распухших лимфатических узлах в случае зоба.

## Примеры некоторых магистральных прописей:

165. Rp. Argenti nitratis 0,1  
Vinylini  
Lanolini anhydrici aa 1,0  
Vaselini 8,0  
M. f. ung.  
DS. Как антисептическое. Для смазывания трещин

Прописана видоизмененная мазь Микулича (вместо перуанского бальзама указан близкий по действию бальзам Шостаковского — винилин). Серебра нитрат растворяют в нескольких каплях воды и смешивают с ланолином, а затем с частью вазелина. После этого примешивают смесь бальзама Шостаковского с остатком вазелина, который в отличие от перуанского бальзама растворим в вазелине, в связи с чем восстановление нитрата серебра протекает быстрее, чем в мази Микулича.

166. Rp. Aethacridini lactatis 0,05  
Lanolini anhydrici  
Vaselini  
Aq. destill. aa 10,0  
M. f. ung.  
DS. Антисептическая мазь

Этакридина лактат растворяют в воде (полуколлоидный раствор), после чего к раствору примешивают ланолин, а затем вазелин.

Дисперсная фаза может включать также коллоидные растворы лекарственных веществ, например колларгола.

167. Rp. Collargoli 1,5  
Aq. destill. 0,5  
Cerae flavae 1,0  
Adipis suilli 9,0  
M. f. ung.  
DS. При язвенных процессах и пиодермиях

Что касается колларгола, то его вводят в мази в виде гидрогеля. Для этого колларгол растирают с водой, после чего примешивают остывший сплав воска со свиным салом.

В виде растворов в мази вводят также густые экстракты и опий, которые предварительно растворяют в равном количестве спиртоводно-глицериновой смеси (1+6+3). В эмульсионных мазях в качестве дисперсной фазы могут содержаться и спиртовые жидкости, которые ланолином воспринимаются в заметных количествах.

**Грубодисперсные эмульсионные мази.** К этой группе относятся охлаждающие мази, в косметике называемые кольдкремами (англ. cold — холодный, cream — сливки; буквально — холодные сливки), содержащие значительные количества воды или водных жидкостей, которые придают этим мазям мягкость, рыхлость. Будучи нанесенными на кожу, кольдкремы оказывают успокаивающее, охлаждающее действие, зависящее от испарения воды и пахучих составных частей мази. Охлаждающие мази показаны при воспалительных процессах, острой и подострой форме экземы, дерматитах и т. д. Охлаждающее действие, естественно, присуще мазям, в которых вода образует непрерывную фазу и может беспрепятственно испаряться; охлаждающее же действие является функцией испарения. На этом основании действие эмульсионных мазей типа М/В сравнивают с действием влажных повязок.

Только что разобранным мазям типа В/М не свойствен охлаждающий эффект. Стабилизированные эмульгатором ланолином, они со-

держат воду в виде мелких капель, окруженных жировой основой, препятствующей ее испарению. Действие толстых слоев этих мазей сравнимо с действием компресса под клеенкой. Однако при некоторых условиях мази-эмульсии типа В/М могут проявлять охлаждающее действие. Это оказывается возможным, когда водная фаза их состоит из капелек крупных размеров. Иначе говоря, эти мази представляют собой квазиэмульсионные системы.

**Ртутно-металлические эмульсионные мази.** Отпускаются из аптек в готовом виде или после разбавления официальной серой ртутной мази (см. с. 511). В приводимой ниже прописи эмульсия металлической ртути образуется в процессе приготовления мази:

168. Rp. Hydrargyri oxydi flavi 1,0  
Resorcini  
Acidi salicylici — aa 3,0  
Vasellini  
Lanolini  
Adipis suilli depurati — aa 10,0  
M. f. ung.  
DS. Для лечения пиодермитов (мазь Дарье)

Лечебное действие мази основано на образовании металлической ртути в результате окислительно-восстановительной реакции между резорцином и окисью ртути. В теплом сплаве ланолина и свиного жира растворяют салициловую кислоту и резорцин. Растирают желтую окись ртути в 0,6—0,7 мл вазелинового масла, после чего тщательно смешивают с вазелином. Далее обе части смешивают. Образующиеся мельчайшие капельки ртути стабилизируются ланолином.

**Мази-эмульсии типа М/В.** Мази этой группы, как уже говорилось, относятся к типичным охлаждающим мазям. Эмульгатором в них обычно являются мыла, получаемые в процессе приготовления мази.

169. Rp. Stearini 10,0  
Kalii carbonatis 1,0  
Natrii tetraboratis 0,5  
Ol. Vasellini 15,0  
Aq. destill. 70,0  
M. f. ung.  
DS.

Поташ и буру растворяют в воде. Стеарин (состоит главным образом из стеариновой кислоты с примесью пальмитиновой и олеиновой кислот) сплавляют с вазелиновым маслом. В теплый водный раствор поташа с натрия тетраборатом добавляют при температуре 70—80°C (на водяной бане) тонкой струей при помешивании сплав стеарина с маслом. При этом образуются калиевые соли стеариновой и других кислот и одновременно происходит загустение массы. После гомогенизации в ступке получается мягкая мазь, имеющая щелочную реакцию. При втирании в кожу она легко впитывается в роговой слой. После испарения и впитывания водной фазы на коже остается тончайшая пленка (мыльно-масляная), непроницаемая для органических растворителей, смол, лаков, что послужило основанием для ее использования в качестве защитной мази.

Еще лучше в качестве эмульгатора применять триэтаноламин. Триэтаноламин представляет собой сиропообразную бледно-желтую жидкость, смешивающуюся с водой, спиртом, глицерином и большинством органических растворителей. С жирными кислотами триэтаноламин легко дает мыла, которые, входя в состав дерматологических мазей, усиливают проникающую способность лекарственных веществ. Эмуль-



сии с триэтанололамином не раздражают кожу. Широко применяются в косметической промышленности.

170. Rp. Triaethanolamini 4,0  
Stearini 24,0  
Ol. Helianthi 12,0  
Aq. destill. 50,0  
M. f. ung.  
DS.

Техника приготовления мази такая же, как в предыдущем рецепте.

#### Комбинированные мази

Магистральная рецептура мазей обычно представлена сложными прописями, сочетающими одновременно лекарственные вещества, растворенные в основе, порошкообразные ингредиенты и водные растворы лекарственных веществ. В случае приготовления таких усложненных систем руководствуются принципами, которые лежат в основе технологии более простых систем.

Разберем некоторые примеры.

171. Rp. Ung. Acidi borici 3% 25,0  
Liq. Burovi 5,0  
M. f. ung.  
DS. При грибковых заболеваниях

Прописана мазь суспензии+эмульсия. 0,75 г борной кислоты диспергируют с 0,5 мл вазелинового масла, после чего растирают с основой — вазелином. К готовой мази частями примешивают буровую жидкость, которая будет находиться в виде грубой эмульсии. Благодаря этому при намазывании она будет более быстро оказывать анти-септическое и охлаждающее действие.

172. Rp. Mentholi  
Cocaini hydrochloridi aa 0,1  
Sol. Adrenalinii hydrochloridi 1 : 1000 gtt. XX  
Zinci oxydi 0,5  
Lanolini  
Vaselini aa 10,0  
Ol. Vaselini 5,0  
M. f. ung.  
DS.

Ментол растворим в жирах; следовательно, его вводят в мазь по правилам приготовления мазей-растворов. Кокаина и адреналина гидрохлориды растворимы в воде; их вводят по правилам приготовления эмульсионных мазей. Цинка окись нерастворима ни в воде, ни в жирах; ее вводят по правилам приготовления тритурационных мазей. Основа мази — сплав.

Ментол растворяют в жидком парафине в фарфоровой чашке при легком нагревании. Цинка окись растирают в тончайший порошок с несколькими каплями ментолового раствора и постепенно добавляют заранее приготовленный и уже остывший сплав ланолина с вазелином. Под конец примешивают раствор ментола в жидком парафине. Пестиком в мази делают ямку и в нее накапывают раствор адреналина гидрохлорида, в который вводят кокаин гидрохлорид. После растворения его мазь тщательно смешивают.

#### Мази на эмульсионных основах

Мази на эмульсионных основах, как правило, готовят в условиях укрупненного фармацевтического производства, поскольку их производство связано с одновременным изготовлением эмульгаторов.

Однако при наличии готовых основ или эмульгаторов мази на эмульсионных основах могут быть легко приготовлены в аптеке.

Чаще всего используют эмульгатор Т-2, с помощью которого легко получается коэссентная эмульсия следующего состава: вазелина 60 частей, эмульгатора 10 частей, воды 30 частей (по Е. Н. Кутумовой). После плавления вазелина с эмульгатором в полученный корпус добавляют при непрерывном помешивании частями воду, нагревая до 90—95 °С. Основа стабильна при замораживании и нагревании до 45 °С. В случае приготовления мазей с веществами, растворимыми в корпусе, эти вещества (например, скипидар) предварительно растворяют в корпусе, а потом примешивают воду. При приготовлении же мазей с калия йодидом последний растворяют в водной фазе. Мазь-суспензию готовят путем диспергирования нерастворимых веществ или в части подогретой не выше 45 °С основы, или в небольшом количестве вазелинового масла (в зависимости от количества твердой фазы).

### Мази на гидрофильных основах

Рецептура мазей на гидрофильных основах разнообразна, причем встречаются все типы дисперсных систем и их сочетаний.

Мази типа растворов

173. Rp. Gelatinae medicinalis 1,5

Aq. destill. 28,0

Mellis 5,0

Glycerini 60,0

M. f. ung.

DS. Для смягчения кожи

Пример мази на желатино-глицериновой основе. Мед добавляют к еще горячему водно-глицериновому раствору желатина.

Мази-суспензии

174. Rp. Sol. Formaldehydi 6,0

Zinci oxydi 5,0

Talci 10,0

Glycerini 10,0

M. f. pasta

DS. Для смазывания при повышенной потливости ног (мазь Любнева)

Гидрофильность и вязкость делают глицерин пригодным для использования его в качестве основы. В данном случае смесь окиси цинка и талька растирают с теплым глицерином. К полученной гомогенной массе частями примешивают фармакопейный раствор формальдегида.

175. Rp. Zinci oxydi

Amyli Tritici

Talci aa 6,0

Mucilaginis Bentoniti 25,0

Spiritus aethylici ad 50,0

M. f. pasta

DS. При дерматитах

Прописана паста на бентонитовой основе. Бентонитовую слизь готовят из 10—15% бентонита (натриевая форма), 20% глицерина и 70—65% воды. Вначале готовят смесь порошковидных ингредиентов, которую затем смачивают и растирают с 90% спиртом. После этого к приготовленной массе частями прибавляют бентонитовую слизь и тщательно гомогенизируют.

Мази-эмульсии

176. Rp. Picis liquidae 3,0

Bentoniti 2,0—3,0

Aq. destill. ad 30,0

M. f. ung.

DS. При экземе

Прописана дегтярная мазь на бентонитовой основе. Рекомендуется приготовить ее следующим образом: деготь тщательно смешивают с бентонитом (асканкола 2 г, черкасского натрий-бентонита 3 г). При диспергировании дегтя частицы бентонита своими олеофильными участками прилипают к капелькам дегтя, гидрофильные же участки остаются при этом свободными. При последующем добавлении воды (частями, при непрерывном растирании) гидрофильные участки бентонита жадно адсорбируют воду. Масса при этом набухает, постепенно принимая мягкую мазеобразную консистенцию. Капельки дегтя в приготовленной таким образом мази имеют в поперечнике 5—7 мкм.

### **Случаи несовместимых сочетаний лекарственных веществ в мазях**

Большая часть мазей, отпускаемых *ex tempore* (а заводского производства тем более), полностью готовится по давно апробированным практикой или утвержденным прописям. Поэтому случаи поступления в аптеки нерациональных прописей сравнительно редки. Несовместимость в мазях может проявляться двояко: 1) мазевые основы оказываются несовместимыми с вводимыми в них веществами; 2) введенные в основу компоненты оказываются несовместимыми между собой.

#### **Несовместимость основы с введенными в нее веществами**

Мазевые основы, которые являются полиэлектролитами (МЦ, Na-КМЦ, натрия альгинат и т. п.), несовместимы с дегидратирующими компонентами (растворы солей высокой концентрации, спиртовые растворы, настойки), поскольку дегидратация приводит к изменению формы молекул и свертыванию их в клубки, что немедленно сказывается на уменьшении вязкости системы. Помимо того, пектиновые основы несовместимы с окисью цинка, альгинатовые основы — с солями кальция и тяжелых металлов, МЦ — с танином, бентонит — с солями двух- и трехвалентных металлов.

На вязкостные свойства основ из ВМС большое влияние оказывает рН среды. Оптимальная вязкость сохраняется лишь в определенном интервале рН. Например, 1% раствор Na-КМЦ имеет максимальную вязкость в пределах рН от 6 до 9. При рН ниже 6 она быстро падает, что является следствием выпадения в осадок свободной КМЦ. При рН выше 9 вязкость также вскоре (при рН 11,5) быстро снижается, но без выпадения в осадок. Указанные изменения вязкости обратимы. Максимальная вязкость системы может быть восстановлена после приведения рН к величине, гарантирующей стабильность среды. Это очень существенная особенность широко используется технологами для загущения основ.

#### **Несовместимость лекарственных веществ между собой**

О протекающих в мазях химических реакциях между лекарственными веществами можно судить только по изменению важных признаков мазей, визуально фиксируемых (изменение цвета мази, появление не свойственного лекарству запаха, выделение газов из мази и т. п.). Однако изменения в химическом составе мазей могут протекать и без видимых проявлений, что особенно должно беспокоить технолога.

**Изменение цвета мази.** Не подлежат выполнению следующие прописи (рецепты 177—180).

177. Rp. Resorcini 1,0  
Zinci oxydi 4,0  
Hydrargyri amidochloridi 3,0  
Lanolini —  
Vasellini aa 15,0  
M. f. ung.  
DS. Мазь

Приготовленная мазь темнеет. Резорцин, окисляясь, восстанавливает ртути амидохлорид до металлической ртути.

178. Rp. Anaesthesini 1,0  
Cocaini hydrochloridi 0,25  
Argenti nitratis 0,5  
Vasellini 25,0  
M. f. ung.  
DS. Мазь

Происходит также окислительно-восстановительная реакция: анестезин окисляется, а серебра нитрат восстанавливается до металлического серебра. Мазь чернеет.

179. Rp. Ung. Kalii iodidi 30,0  
Solutionis Plumbi subacetatis 2,0  
M. f. ung.  
DS. Мазь

При смешивании мази калия йодида с раствором свинца ацетата основного она приобретает ярко-желтый цвет в результате образования свинца йодида.

180. Rp. Iodi —  
Kalii iodidi aa 0,8  
Hexamethylenetetramini 4,0  
Unguenti Zinci 20,0  
MDS. Мазь

Свежеприготовленная мазь имеет бурый цвет, который довольно быстро переходит в желтый. Изменение окраски связано со взаимодействием гексаметиленetetрамина с йодом.

**Изменение запаха и газообразование.** В практике аптек отмечены следующие случаи.

181. Rp. Acidi salicylici 10,0  
Unguenti Wilkinsoni 90,0  
MDS. Мазь

При хранении мази наблюдается выделение углекислого газа, который образуется в результате взаимодействия карбоната кальция, входящего в состав мази Вилькинсона с салициловой кислотой.

**Изменения в составе мазей, протекающие без видимых проявлений.** Чаще всего это имеет место при назначении в мазях антибиотиков. Однако наблюдаются случаи, когда состав мази изменяется и при назначении других лекарственных веществ. Например:

182. Rp. Cocaini hydrochloridi 0,2  
Extracti Belladonnae 1,0  
Kalii iodidi 1,5  
Iodi puri 0,15  
Vasellini 15,0  
M. f. ung.  
DS. Мазь

Сочетание йода с калия йодидом образует нерастворимые соединения с алкалоидами из экстракта красавки и кокаином. Терапевтическая активность мази резко снижается.

## Отпуск мазей из аптек

Мази, приготовленные ex tempore, отпускаются в пластмассовых, стеклянных или фарфоровых банках соответствующей емкости. Закрываются банки пластмассовыми или алюминиевыми крышками с подкладкой в виде кружка из пергаментной или парафинированной бумаги.

Особо отпускаются дозированные (фрикционные) мази. Например, ввиду ядовитости серая ртутная мазь отпускается разделенной на порции — фрикции (лат. *fricare* — тереть).

183. Rp. Ung. Hydrargyri cinerei 2,0

D. t. d. N. 10

S. Для втирания как антипаразитарное средство

Так, по рецепту 183 серую ртутную мазь отпускают в капсулах из вощаной бумаги, подобно порошкам.

## МАЗИ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

В рецептуре мазей имеется значительное количество часто и широко применяемых прописей. Это послужило основанием для переноса в заводские условия производства многих мазей, что в значительной степени облегчило работу аптеки. В настоящее время производство мазей сконцентрировано на предприятиях местной фармацевтической промышленности (фабрики системы ГАПУ), выпускающих ассортимент, нужный для данного города или области (края, республики).

На химико-фармацевтических заводах Министерства медицинской промышленности СССР вырабатывают официнальные мази, а также мази по прописям, имеющим массовое применение («многоотнажные» мази). На некоторых из заводов имеются специализированные мазевые цехи. При производстве мазей в заводских условиях используется значительно более широкий набор мазевых основ, чем в аптеках.

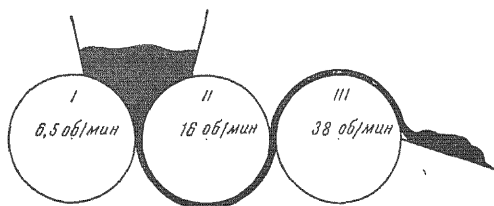
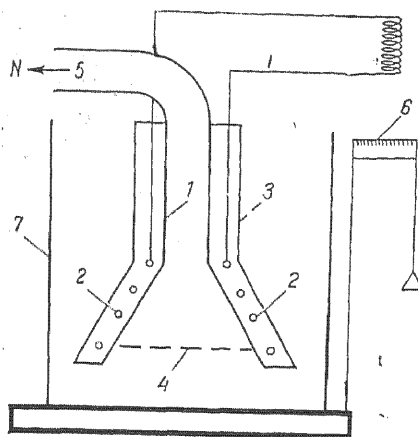
Приготовление мазей на крупных производствах имеет те же теоретические основы, что и в аптеках. Специфика заключается лишь в применяемом оборудовании. Очевидно, контроль за технологическим процессом и качеством исходных материалов, полупродуктов и готовых мазей на заводах и в галеновых лабораториях может быть организован более разносторонне.

На заводах и фабриках вырабатываются лишь те мази, которые остаются устойчивыми и сохраняют неизменность состава более или менее длительный срок (не менее года).

## Аппаратура

**Мазевые котлы.** Основные операции по приготовлению мазей проводятся в открытых или закрываемых крышками котлах с двойными стенками, между которыми находится греющий пар. Мазевые котлы изготавливаются большей частью из меди или чугуна и покрываются полудой или эмалью. По очертаниям они бывают сферическими или цилиндрическими, а для слива растопленной массы делаются опрокидывающимися или со спускными кранами внизу. Растапливание основы иногда целесообразно проводить непосредственно в бочке, в которой она хранится. Для этого применяют специальный паровой змеевик, паровую «иглу» или электропанель (рис. 178).

В емкость 7 с мазевой основой вставляют коническую воронку 1 с нагревательными элементами 2. Защитный кожух 3 не допускает проникновения основы к элементам, а решетка 4 в основании воронки защищает мазевый котел от попадания приме-



▲ Рис. 179. Схема работы трехвальной мазетерки.

◀ Рис. 178. Электропанель для плавления мазевых основ. Объяснение в тексте.

сей, После расплавления основы последнюю по гибкому шлангу 5 под действием вакуума перекачивают в мазевый котел. Описываемое приспособление позволяет, помимо плавления и транспортировки основы, одновременно взвешивать основу. Для этого емкость перед этим устанавливают на сотенные весы 6.

Мазевым котлам придаются мощные мешалки, пригодные для работы в очень вязких средах. Для этой цели наиболее удобны якорные или грабельные, а также планетарные мешалки.

**Мазетерки.** Однако с помощью только мешалок нельзя обеспечить должной дисперсности суспензионных мазей. Мази нуждаются в дополнительном растирании (размалывании), что осуществляется с помощью мазетерок. Дисковая мазетерка состоит из двух дисков, расположенных горизонтально, один под другим. Вращается нижний диск. Верхний неподвижный диск скреплен с воронкой, в которую подается мазь. В воронке имеются мешалка или скребки, способствующие движению мази. На дисках имеются насечки, более глубокие в центре и сходящие на нет к краям. Мазь поступает в просвет между дисками в центр, растирается ими и одновременно продвигается к краям, с которых она снимается скребками в приемник. Степень размола регулируют расстоянием между дисками. При необходимости мазь перемалывают дважды. Эти мазетерки довольно производительны. На машине среднего размера за рабочий день можно гомогенизировать около 500 кг мази.

**Трехвальная мазетерка** состоит из трех параллельно и горизонтально расположенных вращающихся гладких фарфоровых, базальтовых или металлических валов (рис. 179). Вал III вращается с большей скоростью (38 об/мин), чем вал II (16 об/мин) и вал I (6,5 об/мин), и, кроме того, совершает колебательное движение. Разная скорость вращения валов обеспечивает переход мази с вала на вал. Размалывающее действие складывается из трех моментов: 1) твердые тела и комки, находящиеся в мазах, раздавливаются, раздробляются в тесных щелях между валами; 2) размалывающее действие усиливается трущим действием вследствие большей скорости вращения валов II и III; 3) размалывающее действие усиливается дополнительным трущим действием вследствие колебательного действия вала III вдоль своей оси. Очень важно, чтобы валы стояли на соответствующем расстоянии друг от друга и просветы между валами I, II и между валами II, III были в правильном соотношении. Для изменения величины зазоров перемещают подшипники валов I и III с помощью регулирующих винтов. Машина имеет также предохранительное устройство, автоматически останавливающее ее при попада-

нии посторонних предметов в зазоры между валами. Производительность трехвальцовки около 50 кг мази в час.

**Роторно-пульсационный аппарат (РПА).** Разработан М. А. Балабудкиным, В. М. Фроленко, С. Н. Сушковым и Г. Н. Борисовым (ЛХФИ, 1976) для интенсификации производства мазей. Аппарат состоит из ротора и статора, встроенных в корпус. Кромки прорезей во внутреннем цилиндре статора выполнены заостренными и отверстия на наружных цилиндрах ротора и статора имеют овальную форму. Во внутренней зоне ротора и с наружной его стороны установлены по четыре радиальные лопасти. Обрабатываемая среда поступает по входному патрубку и удаляется из аппарата через другой патрубок. Ротор вращается со скоростью 47 об/с с помощью электродвигателя. Циркуляция обрабатываемой среды осуществляется за счет насосного действия аппарата.

Применение РПА позволяет исключить как предварительное измельчение порошкообразных компонентов, так и последующую гомогенизацию мази на мазетерках. Степень дисперсности суспензионных мазей, получаемых на РПА, выше, чем при обычной технологии. По данным Ленинградской фармацевтической фабрики, длительность приготовления, например, 200 кг 10% стрептоцидовой мази на вазелине с помощью РПА составляет 45 мин (с выгрузкой). Приготовление такого же количества стрептоцидовой мази на вазелине по обычной технологии требует предварительного приготовления 40 кг 50% концентрата на трехвальцовой мазетерке в течение 2 ч, последующего смещения ( $1\frac{1}{2}$ —2 ч) полученного концентрата с основой, ручной выгрузки и пропускания мази через дисковую мазетерку (1 ч).

Еще легче получить на РПА 10% ихтиоловую мазь (12 мин вместо  $2\frac{1}{2}$  ч на 100 кг мази). Применение РПА значительно ускорило приготовление скипидарной мази на эмульсионной основе.

#### Мази на гидрофобных основах

##### Мази-сплавы, растворы и экстракционные мази

**Мази-сплавы.** Приготовление данной группы мазей складывается из двух операций: сплавления составных частей и фильтрования расплава. Во избежание излишнего перегрева и экономии энергии плавление начинают с высокоплавящегося ингредиента, после чего прибавляют остальные составные части в порядке нисходящих температур плавления. После плавления составных частей мазь по существу готова. Еще в жидком виде ее наполняют банки или другую тару. В тех случаях, когда составные части содержат примеси, при расплавлении не растворяющиеся, от них освобождаются отстаиванием и последующим сцеживанием или фильтрованием через мелкое металлическое сито. Если при охлаждении мазь становится комкообразной, гомогенизация достигается непрерывным перемешиванием в котле до полного охлаждения или при необходимости пропусканием вполне остывшей мази через трехвальцовую мазетерку или РПА.

**Нафталанная мазь** (*Unguentum Naphthalani*) — сплав 70 частей нафталанской нефти (рафинированной), 18 частей парафина и 12 частей петролатума (ГФИХ).

**Восковая мазь** (*Unguentum cereum*) — сплав 1 части желтого воска и 3 частей подсолнечного масла.

**Спермацетовая мазь** (*Unguentum Cetacei*) — сплав 1 части белого воска, 2 частей спермацета и 7 частей персикового масла.

**Диакильная мазь** (*Unguentum diachylon*) — сплав равных частей свинцового пластыря и вазелина.

Все перечисленные мази большей частью служат основой для мазей более сложного состава.

По типу мазей-сплавов приготавливают все сложные основы, представляющие собой сплавы, а также ихтиоловую мазь (Unguentum Ichthyoli) — 10% сплав ихтиола с вазелином (ГФХ). Паста защитная ИЭР-2, состоящая из 20% парафина, 15% церезина и 65% вазелинового или трансформаторного масла. Используется при работе с водными растворами кислот и щелочей (см. также ИЭР-1, с. 516).

**Мази-растворы.** Приготовление рассматриваемой группы мазей распадается на две рабочие стадии: 1) изготовление основы — сильно вязкой жидкости; 2) растворение в ней лекарственных веществ. При необходимости жировой раствор процеживают через полотно и перемешивают до полного охлаждения.

Мазь «Антипсориатикум» (Unguentum «Antipsoriaticum») 1:40 000 или 1:100 000. 1 г трихлортиэтиламина смешивают с 40 или 100 кг вазелина. При приготовлении мази нужно принимать необходимые меры предосторожности, так как трихлортиэтиламин — сильный яд.

Мазь Бом-Бенге (Unguentum Boum-Benge). Состав: ментола или мятного масла 4 части, метилсалицилата 21 часть, вазелина 75 частей и парафина 4 части. Сначала сплавляют вазелин с парафином, сплав охлаждают до 35°C и смешивают с остальными ингредиентами. После этого перемешивание продолжают еще 3 ч.

Камфорная мазь (Unguentum Camphoratum): 10 частей камфоры растворяют в теплом (40—50°C) сплыве вазелина и безводного ланолина (60+30) и помешивают до охлаждения (ГФХ).

Псориазин (Unguentum «Psoriasinum») — мазь, содержащая 1 часть дихлордиэтилсульфида (иприта) в 20 000 частей вазелина. Список А. При растворении иприта в вазелине соблюдают осторожность, так как при попадании на кожу иприт вызывает пузыри с последующим изъязвлением и некрозом тканей.

**Экстракционные мази.** Примером может служить пропись мази шпанских мушек для ветеринарного применения (Unguentum Cantharidum ad veterinarium).

#### Суспензионные мази

Приготовление этой весьма обширной группы мазей складывается из трех операций: 1) изготовления основы; 2) приготовления суспензии твердых веществ в сильно вязкой жидкости; 3) гомогенизации. Лекарственные вещества в мелкоизмельченном состоянии вводят небольшими порциями в расплавленную основу при непрерывно работающей мешалке. Полная гомогенизация достигается пропуском застывшей массы через мазетерку или трахвальцовку.

Разберем в качестве схемы производства мазей-суспензий приготовление цинковой мази (Unguentum Zinci) (рис. 180). Вазелин в бидонах взвешивают на весах 1 и с помощью автокара 2 подают в камеру Крупина 3. В этой камере вазелин расплавляют и подают в реактор 5. Если основу нужно уплотнить, в реактор 4 с паровой рубашкой подают парафин и после расплавления подают его в реактор 5, где смешивают с вазелином. Готовую основу фильтруют через друк-фильтр 6 в реактор 7, где готовится мазь. В тот же реактор подают предварительно просеянную через сито 8 цинка окись. Готовую мазь гомогенизируют в гомогенизаторе 9 и передают на фасовку 10, 11.

Для облегчения работы аптек промышленностью выпускается большое количество суспензионных мазей.



**Автоловая мазь** (Unguentum Autoli). 3% взвесь цинка окиси в сплаве 85 частей автола и 12 частей стеарина.

**Борная мазь** (Unguentum Acidi borici). 10% борной кислоты в вазелине.

**Гелиомициновая мазь** (Unguentum Heliomycini). Состав: гелиомицина (антибиотик) 5 г, цинка окиси 5 г, масла вазелинового 10 г, ланолина безводного 40 г, вазелина 40 г. Приготавливают вначале взвесь порошкообразных компонентов в вазелиновом масле, которую затем примешивают к сплаву ланолина с вазелином. Применяют при лечении инфицированных экзем, пиодермин, трещин, пролежней, язв.

**Ксероформная мазь** (Unguentum Xeroformii). 10% взвесь ксероформа в вазелине (ГФХ).

**Ртутная белая мазь** (Unguentum Hydrargyri album). Содержит 10% амидохлорной ртути. Основой является сплав вазелина и ланолина безводного (2+1) (ГФХ).

**Стрептоцидная мазь** (Unguentum Streptocidi). 10% взвесь стрептоцида в вазелине (ГФХ).

Разнообразны пасты, выпускаемые промышленностью. Приводим некоторые прописи.

**Паста борно-цинко-нафталианная** (Pasta zinci-naphthalano-borata) содержит 5% борной кислоты, 25% цинка окиси, 25% крахмала и 45% нафталианной мази.

**Паста ихтиоло-цинко-нафталианная** (Pasta zinci-naphthalano-ichtihyolata) содержит 10% серы, 20% цинка окиси, 20% крахмала и 40% нафталианной мази;

**Паста салицилово-цинковая.** Паста Лассара (Pasta zincisalicylata. Pasta Lassari).

**Мазь серно-нафталианная** (Unguentum Naphthalani sulfuratum) состоит из 100 частей серы очищенной и 200 частей нафталианной мази.

Весьма существенной операцией является гомогенизация мази — лучше всего с помощью РПА.

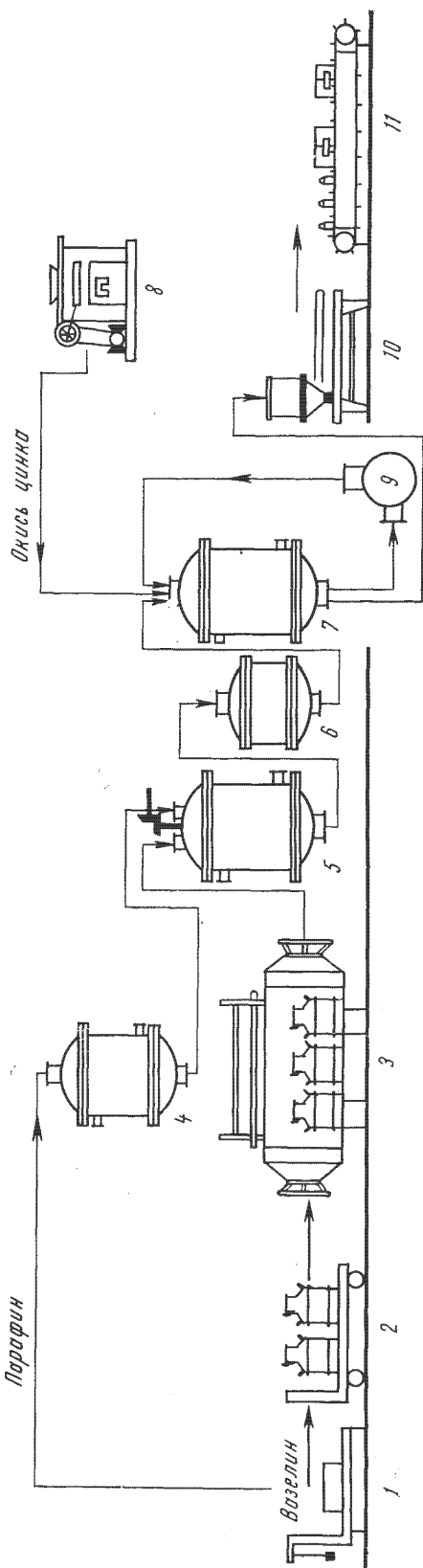


Рис. 180. Технологическая схема производства мазей (на примере цинковой мази). Объяснение в тексте.

Приготовление мазей-эмульсий распадается на следующие стадии: 1) приготовление основы — жирной фазы; 2) приготовление водной фазы — водного раствора лекарственных веществ; 3) эмульгирование; 4) гомогенизацию. Стабильность и степень дисперсности наряду с индивидуальными свойствами используемого эмульгатора являются функцией его концентрации и способов механической обработки мази. В случае приготовления мазей-эмульсий типа М/В эмульгатор растворяют в жирной (лецитин) или водной (мыла одновалентных металлов) фазы. При приготовлении мазей-эмульсий В/М эмульгаторы (воск, ланолин, мыла многовалентных металлов) всегда вводят в жирную фазу. Эмульгирование проводят в смесителях, обеспечивающих необходимую степень дисперсности. Диспергируемую жидкую фазу вводят небольшими порциями и лишь после того, как предыдущая порция будет полностью эмульгирована. Если эмульгируемой жидкости немного, то достаточно тщательного перемешивания непосредственно в варочном котле.

Промышленностью выпускаются следующие мази.

**Мазь от обморожения** (*Unguentum contra congelationem*). Состав (части): настойка стручкового перца — 7,7, муравьиная кислота — 0,32, раствор аммиака 25% — 1,4, мыло жидкое калийное — 2, масло камфорное — 6,4, масло касторовое — 1, ланолин безводный или церезин — 1,3, сало свиное — 9,75, вазелин желтый — 73,52. К почти остывшему сплаву вазелина, свиного сала, ланолина и касторового масла последовательно примешивают камфорное масло, смесь мыла с раствором аммиака и смесь настойки стручкового перца с муравьиной кислотой. Получается метастабильная эмульсия типа В/М, устойчивость которой поддерживается только вязкостью среды.

**Мазь Конькова** (*Unguentum Concovi*). Состав (части): этакридин — 0,3, кипящая дистиллированная вода — 1,5, рыбий жир витаминизированный — 35, мед пчелиный — 65. К меду при тщательном перемешивании добавляют раствор этакридина лактата в воде. Затем при продолжающемся перемешивании небольшими порциями (в 10—12 приемов) добавляют рыбий жир. Готовность мази определяют по отсутствию жирного пятна на обратной стороне фильтровальной бумаги при нанесении 1 капли мази. Получается метастабильная эмульсия типа М/В; дисперсность рыбьего жира поддерживается вязкостью меда. Применяется при лечении ожогов и длительно незаживающих ран.

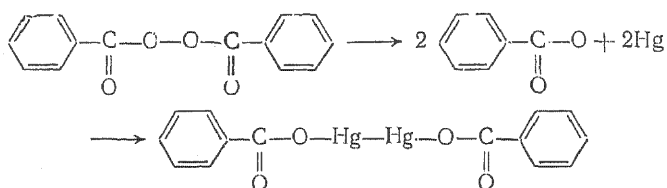
**Серая ртутная мазь** (*Unguentum Hydrargyri cinereum*). Состав (части): мазь ртутная концентрированная — 35,7, ланолин безводный — 4,3, жир свиной очищенный — 40, жир бычий очищенный — 20 (ГФХ). Металлическая ртуть очень трудно эмульгируется, поэтому первоначально готовят концентрат мази, так называемый ртутный корпус — *corpus Hydrargyri* (*Unguentum Hydrargyri concentratum*) — путем смешения 85 частей металлической ртути с 15 частями безводного ланолина. Эту операцию проводят в мельнице Зеемана с двумя пестами, совершающими двойное планетарное движение. Вместе с пестами одновременно вращается скребок, снимающий массу со стенок и подающий ее под песты. В мельницу вначале помещают ланолин, после чего частями вводят ртуть. Растирание проводят до тех пор, пока под лупой (ГФХ) нельзя будет различить капельки ртути. При приготовлении ртутных мазей очень важно принять меры предосторожности, так как ртуть летуча, а пары ее ядовиты. Мельницы должны находиться в отдельном помещении с достаточной вытяжной вентиляцией, а работающие принимают меры личной предосторожности. Разбавление ртутного корпуса для получения серой ртутной ма-

зи проводят в двухвальцовом смесителе с опрокидывающимся корытом. Температура основы не должна быть выше 35°C во избежание расслоения эмульсии.

А. А. Комиссарчук (1963) предложил в качестве ускорителя диспергирования ртути в безводном ланолине бензоил-перекись, которая добавляется в количестве 0,3%. В процессе диспергирования ртути бензоил-перекись разлагается на свободные бензоил-оксирадикалы, которые образуют абсорбционную оболочку вокруг диспергированной ртути.

В результате поверхностного химического взаимодействия появляются меркурофильные соединения, способные понижать поверхностное натяжение ртути на границе раздела фаз и тем самым ускорять процесс диспергирования и стабилизировать дисперсную систему.

Взаимодействие бензоил-перекиси со ртутью происходит по следующему уравнению:



Разложение бензоил-перекиси

При применении бензоил-перекиси скорость получения ртутного концентрата возрастает почти в 10 раз.

Для приготовления серой ртутной мази ртутный корпус примешивают к теплomu (не выше 35°C) сплаву из бычьего, свиного жира и ланолина, затем растирают до получения однородной массы. Применение неостывшего сплава вызывает выделение ртути. При рассмотрении невооруженным глазом тонкого мазка мази, нанесенного на предметное стекло, не должны обнаруживаться шарики ртути.

В случае прописывания менее концентрированных ртутно-металлических мазей в аптеках исходят из серой ртутной мази (рецепт 184).

184. Rp. Ung. Hydrargyri cinerei

Adipis suilli depurali aa 10,0

M. f. ung.

DS. Для втирания (при кожных паразитарных заболеваниях)

Серую ртутную мазь применяют при лечении больных кожными паразитарными заболеваниями и иногда больных сифилисом (в упорно протекающих случаях). Доза на одно втирание 3—5 г (для взрослых).

#### Комбинированные мази

Приготовление суспензионно-эмульсионных и более сложных мазей складывается из следующих стадий: 1) приготовления основы; 2) приготовления водной фазы — раствора лекарственных веществ; 3) эмульгирования; 4) введения твердых лекарственных веществ; 5) гомогенизации. Твердые вещества добавляют к готовой эмульсии в котле с мешалкой, не прерывая ее работу. Гомогенизацию лучше проводить на трехвальцовке. Из мазей этой группы промышленностью выпускаются:

**Мазь Вилькинсона (Unguentum Wilkinsoni).** Состав (части): кальция карбонат — 10, сера очищенная и деготь жидкий — по 15, мазь нафталиновая и зеленое мыло — по 30, воды — 4. В обогреваемом паром мазевом котле расплавляют нафталиновую мазь. Одновременно в отдель-

ном баке разжиженное водой теплое зеленое мыло смешивают с дёгтем до получения однородной жидкости, которую затем вводят в нафталанную мазь при непрерывной работе мешалки. К образовавшейся эмульсии добавляют частями просеянные кальция карбонат и серу, все тщательно смешивают. Остывшую мазь гомогенизируют в трехвалцовке. В итоге получается многофазная система, состоящая из нафталанной мази, двух суспендированных фаз и одной или двух (вода и деготь) эмульгированных фаз. Калийное мыло содержит свободную щелочь, поэтому сильно разрыхляет эпидермис. Всасываясь в кожу, щелочь растворяет хитиновый панцирь чесоточных клещей. Сера и деготь взаимно усиливают антипаразитарное действие, одновременно смягчая свои раздражающие свойства, вызванные высокими концентрациями.

**Мазь «Сунореф»** (Unguentum «Sunoref»). Состав (части): стрептоцид, сульфадимезин, норсульфазол — по 5, эфедрина гидрохлорид — 1, камфора — 3, масло эвкалиптовое — 5 капель на каждые 100 г мази, ланолин-вазелиновая основа (1+2) — до 100. Система: раствор (эфирное масло и камфора в основе-сплаве) + суспензия (сульфаниламиды) + эмульсия (раствор эфедрина в воде, эмульгированный ланолином). Мазь для лечения ринитов.

**Мазь «Эфкамон»** (Unguentum «Efcamon»). Состав (части): камфора — 10, эфирные масла гвоздичное и горчичное — по 3, масло эвкалиптовое — 7, ментол — 14, метилсалицилат — 8, тимол — 3, хлоралгидрат — 3, настойка стручкового перца — 4, спирт коричный — 1, спермацет — 15, вазелин — до 100. Система: раствор (эфирные масла и их компоненты, метилсалицилат в основе-сплаве) + эмульсия (раствор хлоралгидрата в смеси спиртовых препаратов, стабилизированный частично спермацетом и вязкостью основы). Применяется «Эфкамон» как обезболивающее (отвлекающее средство при острых артритях, миозитах, невралгиях и т. п.).

**Мазь «Фастин»** (Unguentum «Fastinum»). Состав (части): фурацилин — 2, синтомицин — 1, анестезин — 3, ланолин безводный — 39,2, вазелин — 18,7, стеарин — 6,5 (или спермацет — 11,2), вода — до 100. При наличии в основе стеарина мазь называют «Фастин-1», спермацета — «Фастин-2».

В небольшом количестве расплавленного вазелина приготавливают тонкую суспензию фурацилина и синтомицина; одновременно растворяют анестезин. Основу приготавливают сплавлением ее компонентов. Затем к ней частями примешивают смесь лекарственных веществ до получения гомогенной густой массы желтого цвета.

Мази обладают бактериостатическими свойствами и не оказывают раздражающего действия на кожу (гладкую и скарифицированную). Их применяют при лечении ожогов I степени, свежих ожогов II и III степени, гнойных ран и пиодермии.

### Мази на эмульсионных основах

Производство мазей на эмульсионных основах складывается на трех операций: приготовления эмульгатора, мазовой основы и мази.

**Мази на эмульгаторе № 1, ЦАНИИ.** Мази на цинково-жирном эмульгаторе. Приготовление эмульгатора. Состав: цинка окиси 18 частей, растительного масла (предпочтительно льняного) — 50 частей, воды достаточное количество. Просеянную окись цинка всыпают в варочный котел, заливают 7—8 частями воды, тщательно смешивают до получения равномерной кашицеобразной массы и оставляют на 12 ч. Затем в котел наливают масло, включают мешалку и смесь нагревают при температуре 110—120 °С примерно 8 ч до получения

однобразной массы, лишенной крупинок и по возможности легко снимающейся с поверхности кожного покрова. Под конец варки дают испариться всей воде, что можно установить по прекращению кипения (отделения пузырьков воды). В противном случае при хранении может произойти гидролиз мыла, в результате чего его эмульгирующая способность резко снизится. По окончании варки массу оставляют в котле до полного охлаждения, после чего пропускают через мазетерку или вальцовку.

Готовый эмульгатор представляет собой массу от мягкой мазеобразной (с льняным маслом) до пластыреобразной (с подсолнечным маслом) консистенции. Эмульгирующую способность проверяют следующим образом: 5 г эмульгатора, 16 г турбинного, вазелинового или другого минерального масла тщательно смешивают в ступке и затем при непрерывном помешивании начинают постепенно, небольшими порциями добавлять воду из мерного цилиндра. Эффективность эмульгатора определяется частным от деления количества связанной воды (в миллилитрах) на количество взятого масла (в граммах). Эмульгатор должен связывать приблизительно 4,6—5-кратное количество воды по отношению к количеству эмульгируемого масла. В случае пониженной эффективности эмульгатора производят соответствующий перерасчет, чтобы определить его количество, требуемое для изготовления мази. При хранении в эмульгаторе протекают окислительно-восстановительные реакции, сопровождающиеся изменением его эмульгирующей способности. В связи с этим эмульгатор нужно хранить защищенным от доступа воздуха или заливать сверху слоем масла, или смешивать с равным количеством масла, внося при взятии навески соответствующую поправку.

Приготовление основы и мази. При работе с цинковым эмульгатором стадии приготовления основы и самой мази сливаются. Разберем это на примере 10% цинковой мази, которую готовят по прописи: цинка окиси 10%, турбинного масла 30%, эмульгатора 5%, воска 2%, воды 53%. Воск, турбинное масло и эмульгатор нагревают до полного расплавления. Массу переносят в лопастный смеситель, дают остыть примерно до 50 °С и затем небольшими порциями при непрерывном помешивании прибавляют воду. Каждую новую порцию воды добавляют лишь после того, как предыдущая порция полностью эмульгировалась, что узнают по прилипанию мази к стенкам смесителя и характерному треску. Полученная мазевая основа представляет собой пышную, белого цвета с кремоватым оттенком массу без постороннего запаха, нейтральной реакции. В приготовленную основу добавляют небольшими порциями тонко растертую цинка окись, после чего мазь тщательно перемешивают в течение 30—40 мин. Данная мазь на эмульсионной основе является трехфазной системой, отличаясь от аналогичных жирных мазей весьма высоким содержанием воды. Иногда к этой основе добавляют ланолин в количестве, равном количеству эмульгатора.

**Мази на эмульгаторе Т-2.** С помощью этого эмульгатора из воды и вазелина легко получается консистентная эмульсия следующего состава: вазелина 60 частей, эмульгатора 10 частей и воды 30 частей.

**Мазь серная на консистентной эмульсии** (*Unguentum sulfuratum in emulso consistenti*). Приготавливается по прописи: серы очищенной 100 частей, консистентной эмульсии 200 частей.

Приготовление эмульсии. В варочном котле сплавляют вазелин и эмульгатор, добавляют воду температуры 90—95 °С и перемешивают в течение 10—15 мин. Скорость вращения мешалки 1400 об/мин. После готовности эмульсии скорость мешалки резко меняют или ставят другую мешалку с числом оборотов 30—50 в минуту. В па-

ровую рубашку впускают воду до охлаждения эмульсии, после чего оставляют ее на сутки для созревания, а на следующий день гомогенизируют. Консистентная эмульсия белого или буровато-белого цвета, мягкая на ощупь, мазеобразная.

Приготовление мази. Сначала растирают в тонкий порошок серу и к ней постепенно примешивают консистентную эмульсию. Перемешивают до однообразного состояния и гомогенизируют. Получается мазь желтого цвета однообразной консистенции.

**Скипидарная мазь** (Unguentum Terebintinae) — 20% раствор очищенного скипидара в консистентной эмульсии, получаемой с помощью эмульгатора Т-2. Скипидар примешивают к основе при непрерывно работающей мешалке до получения однородной белой или буровато-белой мази.

**Мазь амиказоловая** (Unguentum Amycazoli 5%). Приготавливается по прописи: амиказола 5 частей, моноэтилового эфира этиленгликоля (этилцеллозольва) 4,5 части, ланолина безводного 10 частей, эмульгатора Т-2 30 частей, спирта коричневого 0,15 части, буры 1,5 части и воды дистиллированной 48,85 части. В мазевом котле сплавляют ланолин безводный, эмульгатор Т-2 и к сплаву при температуре 70—75°C примешивают водный раствор буры и коричневый спирт. Амиказол растирают с этилцеллозольвом. Полученную пасту небольшими порциями добавляют в охлажденную (до комнатной температуры) основу. Мазь — однородная, густая, сметанообразная масса кремового цвета, со специфическим запахом. Список Б. Хранится в банках оранжевого стекла (по 50 г) в защищенном от света месте. Применяется при лечении грибковых заболеваний кожи.

**Мазь декаминовая** (Unguentum Decamini 0,5 aut 1%). Состав (части): декамин — 0,5 (1), эмульгатор Т-2 — 20, ланолин безводный — 5, натрия тетраборат — 0,5 (1), глицерин — 0,5 (1), твин-80 — 0,3 (0,5), вода — до 100. Эмульгатор и ланолин сплавляют, прибавляют раствор натрия бората (температуры 65—70°C) и эмульгируют. Декамин тщательно растирают с глицерином и твином-80 и небольшими порциями вводят в охлажденную эмульсионную основу. Мазь — однородная масса кремового цвета. Список Б. Упаковка и хранение аналогичны таковым амиказоловой мази. Применяется при кандидамикозах и молочнице рта.

**Мази на эмульгаторе ВНИХФИ № 1. Мазь «Ундецин»** (Unguentum «Undecinum»). Ундецином называют мазь, в состав которой входят: ундециленовая кислота  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$  (8%), ундециленовокислая медь (8%), пирахлорфениловый эфир глицерина  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHON}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$  (4%) и мазевая основа (80%). Для приготовления мазевой основы 25 частей эмульгатора № 1 ВНИХФИ (натриевые соли серных эфиров спиртов кашалотового жира) при нагревании до 70—75°C смешивают с 70 частями воды до образования сметанообразной массы. Не охлаждая, в нее вносят смесь действующих веществ, тщательно растертую с 5 частями этилцеллозольва. Мазь синего цвета. Применяется при лечении эпидермофитии стоп.

**Мазь «Цинкундан»** (Unguentum «Zincundanium») по составу близка к ундецину: ундециленовой кислоты 10%, цинковой соли ундециленовой кислоты 10%, анилида салициловой кислоты 10% и основы 70%, приготовленной с помощью эмульгатора № 1 с этилцеллозольва и МЦ. Назначение мази (она светло-серого цвета) такое же.

**Мазь колхамениновая** (Unguentum Colchamini 0,5%). Приготавливается по прописи: колхамина 0,5 части, синтомицина 0,05 части, тимола 0,15 части, эмульгатора № 1 26 частей, спирта 6 частей и воды дистиллированной 67,3 части. В аппарат загружают воду, нагревают до 70°C, добавляют эмульгатор и тщательно перемешивают 30 мин. По-

сле этого в аппарат приливают спиртовой раствор остальных компонентов и перемешивают еще 45 мин. Готовая мазь зеленовато-желтоватого цвета. При работе с порошком колхамина и колхаминовой мази необходимо соблюдать меры предосторожности (список А).

**Паста грамицидиновая** (Pasta Gramicidini). Готовится по прописи: 2% спиртового раствора грамицидина 98,9 части, кислоты молочной 40% 5,1 части, эмульгатора № 1 150 частей и воды дистиллированной 746 частей.

**Мази на эмульгаторе ХНИХФИ.** Во ХНИХФИ разработана технология приготовления ртутной мази на эмульсионной основе с Na-КМЦ без использования каких-либо пищевых жиров. Основа имеет следующий состав: масла вазелинового 13 частей, парафина 6 частей, эмульгатора № 1—6 частей, Na-КМЦ—7 частей, воды 73 части. При температуре 60—70°C получают сплав вазелинового масла, парафина и эмульгатора. К водному раствору Na-КМЦ добавляют металлическую ртуть и диспергируют в ультразвуковом диспергаторе с частотой колебаний 27 кГц в течение 15 мин. Использование ультразвука дает возможность повысить дисперсность шариков ртути до  $2,8 \pm 0,4$  мкм в поперечнике (на мельнице Зеемана в жировой среде они обычно имеют размер около 10 мкм). Полученную эмульсию ртути затем смешивают с ранее полученным сплавом в турбомешалке (8000 об/мин). Серая ртутная мазь на эмульсионной основе сохраняет стабильность до 3 лет. Повышение дисперсности металлической ртути влечет за собой повышение активности мази. На этом основании ХНИХФИ правомерно поставлен вопрос об уменьшении концентрации ртути в мази до 10%.

### Мази на гидрофильных основах

Из мазей на нежирных основах, выпускаемых промышленностью, необходимо указать некоторые прописи паст, применяемых в качестве защитных средств.

**Паста защитная ИЭР-1** (Pasta defendens ИЭР-1). Приготавливается по прописи: мыла жидкого 12 частей (считая на 100% содержания жирных кислот), каолина 40 частей, глицерина 10 частей, воды достаточное количество.

В мазовом котле жидкое мыло по расчету нейтрализуют олеиновой кислотой, прибавляют воду и при температуре 60—70°C смешивают с глицерином. Затем при непрерывно работающей мешалке вводят каолин. Паста представляет собой суспензию каолина в мыльно-глицериновой основе. Применяется при работе с органическими растворителями, минеральными маслами, лаками и др.

**Паста отмывочная защитная с солидолом** (Pasta abluenti defendens cum solidoli). Состав: глицерина 20 частей, раствора аммиака 20 частей, мыла хозяйственного 60 частей, солидола жирового 50 частей, воды 50 частей. Эмульсия типа М/В; глицерин и раствор аммиака находятся в водной фазе. Профилактическое средство для предупреждения профессиональных заболеваний кожи рук при работах на предприятиях металлообрабатывающей промышленности.

**Паста ХИОТ-6** (Pasta ХИОТ-6). Приготавливается по прописи: желатина 2,4 части, глицерина 72 части, воды 8 частей, крахмала картофельного 5,6 части, жидкости Бурова 20 частей.

Предварительно набухший желатин растворяют в 5 частях воды и 12 частях глицерина. Крахмал, предварительно просеянный, смешивают с 3 частями воды и частью глицерина (около 20 частей) в смесителе с S-образными лопастями до исчезновения комков и получения пасты. В мазовом котле остаток глицерина нагревают до 100°C, сме-

шивают с крахмальной пастой и смесь нагревают до 100 °С до получения клейстера. К горячему клейстеру добавляют раствор желатина, жидкость Бурова и доводят водой до 108 частей. Мазь представляет собой серовато-белую студнеобразную пасту с запахом уксусной кислоты. Профилактическое средство, защищающее кожу от раздражающего действия каменноугольных и нефтяных продуктов, масел, смол.

### Стандартизация и контроль качества мазей

В аптечных условиях контроль качества мазей, приготовленных по рецептам, ограничивается проверкой их подлинности и однородности по методике ГФХ.

**Определение подлинности.** Проводится визуально по внешнему виду и органолептическим признакам (запах и др.), зависящим от свойств входящих в мазь лекарственных веществ и от использованных мазевых основ. В ряде прописей мазей предусматривается проведение качественных реакций на лекарственные вещества, входящие в состав мази.

**Определение однородности.** Берут четыре пробы мазей по 0,02—0,03 г, помещая их по две на предметное стекло. Покрывают вторым предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см. При рассматривании полученных пятен невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаза) в трех из четырех проб не должно обнаруживаться видимых частиц. Если частицы видны в большем числе пятен, определение проводят повторно на восьми пробах. При этом допускается наличие видимых частиц не более чем в двух пятнах.

В условиях заводского производства испытание проводится в соответствии с требованиями как общей статьи ГФХ на мази, так и требованиями, включенными в статьи ГФ (или МРТУ) на отдельные наименования мазей.

**Содержание лекарственных веществ.** Количество лекарственных веществ в мазях определяют по методикам, приведенным в частных фармакопейных статьях (или МРТУ) на испытующую мазь.

**Определение дисперсности частиц.** В связи с возрастающими требованиями к качеству суспензионных мазей во многих зарубежных фармакопеях приведены такие нормы: в фармакопее ГДР — не более 60 мкм, а в глазных мазях не более 50 мкм, ВНР — в глазных мазях не более 20 мкм, ЧССР — не более 30 мкм, а в глазных мазях не более 10 мкм, США — в глазных мазях не более 50 мкм. Методы определения степени дисперсности, принятые зарубежными фармакопеями — микроскопические и ситовые.

И. А. Муравьев и В. Д. Козьмин (1967) разработали методику определения размера частиц в мягких лекарственных формах также с помощью окулярного микрометра микроскопа. Предлагается в мазях допускать не более 5% частиц крупнее 50 мкм. Отбор проб производят специальными микрошпателями в матрицы, вмещающие 3 мг лекарства. Все пробы лекарства не превышают 20—30 мг. Общая площадь просмотра равна 20 мм<sup>2</sup>. На этой площади для мазей, содержащих до 10% твердой фазы, не должно быть больше 40 частиц крупнее 50 мкм. В мазях с меньшей концентрацией должно наблюдаться меньше 40 частиц. При анализе пасты разбавляют до содержания твердой фазы не более 10%.

Степень дисперсности в эмульсионных мазях также может быть установлена с помощью окуляр-микрометра при условии окраски дисперсной фазы. Определяют диаметр 1000 капель, а затем вычисляют в процентах содержание капель разного размера. Метод хорошо вы-



полним для эмульсий типа М/В, более сложен — для эмульсий типа В/М. Нормы качества для эмульсионных мазей пока ни в одной фармакопее не указаны.

**Определение структурно-механических свойств (консистенции).** Консистенция мазей и мазевых основ требует объективной оценки, поскольку влияет на процессы их приготовления и расфасовки, намазываемость мазей и высвобождение из них лекарственных веществ. В фармакопее США XVI издания в статье о вазелине приведен показатель «консистенции» вазелина и описан пенетrometer для ее определения. В британской и датской фармакопеех описаны стандартный метод и прибор для определения упругости гелей желатина и трагаканта.

Одним из главных факторов, от которых зависит консистенция, является предельное напряжение сдвига. Предельное напряжение сдвига мазей характеризует их способность оказывать некоторое сопротивление при размазывании, способность выдавливаться из туб, дозаторов и т. д.

Предельное, или критическое, напряжение сдвига — это сила в динах, действующая на площадь в  $1 \text{ см}^2$  тангенциально к плоскости смещения и вызывающая необратимую деформацию системы. Предельное напряжение сдвига называют также точкой течения, подразумевая под этим напряжение, необходимое для начала течения системы (для необратимой деформации ее). Чем выше значение этой величины, тем труднее мазь намазывается. Это важная характеристика мазей и мазевых основ, поскольку она определяет удобство применения мазей.

Другой важной реологической характеристикой мазей и мазевых основ является пластическая вязкость. Ее определяют на ротационном вискозиметре Воларовича модели РВ-8.

**Определение рН мазей.** Необходимо для контроля за поведением лекарственных веществ и основы во время хранения. Сдвиг рН свидетельствует об изменении физико-химических свойств последних. Для этого получают водную вытяжку путем обработки навески мази 50 мл воды при  $50\text{--}60^\circ\text{C}$ . Полученную вытяжку фильтруют через ватный тампон и проводят потенциометрическое титрование по методике ГФХ.

**Определение степени высвобождения лекарственных веществ.** Этот критерий оценки качества мазей должен стать основным при стандартизации и бракераже мазей. Разработаны методики определения *in vitro* и *in vivo*, имеются данные о большом количестве прописей с разными лекарственными веществами и различными основами.

#### Методы *in vitro*

Техническое выполнение экспериментов *in vitro* может быть различным и определяется главным образом свойствами включенных препаратов.

**Прямая диффузия.** В этом случае проба мази должна находиться в непосредственном контакте со средой, в которую диффундирует лекарственное вещество.

**Диффузия через мембрану.** Суть метода заключается в том, что исследуемая мазь отделена от водной среды полупроницаемой мембраной. Это целлофан или липоидные мембраны животного происхождения, например яичная оболочка, отрезок кишки, кожа животного. Среды для диализа те же, что и в первом случае, т. е. водные растворы или вода.

Аппаратурное оформление этих исследований может быть различным. В последние годы появилось много установок, максимально при-

ближающих условия опыта к условиям живого организма. Чаще всего это двухкамерные установки, разделенные мембранами или мембранными системами. В одной из камер находится мазь, в другой — среда для диализа. Несмотря на конструктивные различия, установки подчинены одному принципу и отражают одинаковые зависимости.

### Методы *in vivo*

В отличие от методов *in vitro* эти методы позволяют дать оценку сразу двум процессам: способности мазевой основы освобождать активные компоненты и степень резорбции последних через кожу.

Методы *in vivo* могут быть классифицированы следующим образом.

1. Определение резорбированного количества препаратов по разнице между нанесенной пробой и невсосавшейся частью. Подобная оценка допустима на коже как животного, так и человека. Определенное количество мази наносят и равномерно растирают на строго ограниченном участке кожи, используя шаблон. На этот участок с помощью манжеты оказывают давление 100 мм рт. ст. Пробу повторяют до тех пор, пока наложенные на испытываемую область диски фильтровальной бумаги перестанут воспринимать мазь. В них определяют количество нерезорбировавшегося препарата. Количество препарата, проникшего в кожу, устанавливают по разнице.

2. Гистологические исследования позволяют определить с помощью микроскопа, какого слоя кожи достиг препарат. Мазь наносят на депилированный участок кожи животного, затем после его забоя делают гистологические срезы. Они могут быть продольными (для определения глубины проникновения) или поперечными (для оценки области распространения мази).

3. Определение после локального нанесения препаратов, разорбировавшихся в крови, органах и тканях, выделениях или выдыхаемом воздухе.

4. Регистрация биологических или токсических реакций, вызываемых данным препаратом (реакция зрачка, изменение болевых ощущений, сердечного ритма, наступление судорог или летального исхода и т. д.).

5. Радионуклидный метод с применением меченых препаратов.

Как методы *in vitro*, так и методы *in vivo* дают относительные результаты. Если к первым нужно подходить критически на основании того, что они не учитывают физиологических функций кожи, то и вторые дают лишь приближенные результаты. Кожа человека как по проявлению функций, так и по структуре существенно отличается от кожи животных. Окончательную оценку мази можно получить лишь в условиях клиники.

**Определение стабильности.** Все мази выпускаются фармацевтическими предприятиями с гарантийным сроком хранения, в течение которого они должны при правильном хранении оставаться стабильными. Стабильность мазей определяется неизменностью содержания лекарственных веществ (в пределах установленного допуска), структурных свойств и скорости высвобождения лекарственных веществ. Особенно существенна проверка стабильности мазей в том случае, если они являются эмульсионными системами. Одной из приемлемых методик для проверки стабильности таких мазей является методика определения коллоидной стабильности путем центрифугирования.

Под влиянием центробежной силы эмульсия разрушается тем быстрее, чем менее она стабильна.

## Совершенствование мазей как лекарственной формы

При всех положительных свойствах мазей существуют такие дерматологические состояния, когда применение мазей становится нежелательным или вообще непринемлемым. Это относится, в частности, к их нанесению на кожные или слизистые покровы с нарушенной целостностью, когда возникает требование не только стерильности, но и необходимости дозирования сильнодействующих препаратов. К другим случаям необходимого совершенствования формы можно отнести негигиеничность и неудобство нанесения мазей, неудобство транспортировки и длительность приготовления. Наконец, следует отметить применение ректальных и защитных мазей, что требует особых технологических решений. Рассмотрим кратко некоторые возможные пути эволюции мазей.

### Ректальные мази

В настоящее время ректальные мази используют с целью воздействия на локальные процессы в прямой кишке, облегчения дефекации и реже для резорбтивного действия. Эти мази обычно являются комбинированными и готовятся на гидрофобных основах. Технология приготовления ректальных мазей не отличается от технологии других мазей на гидрофобных основах.

В качестве отечественных основ предложены сплав гидрированного рафинированного китового жира с различными количествами соевого лецитина (Сенов П. Л. и др., 1968) и сплав частично гидрированного подсолнечного масла с 10% соевого лецитина (Ажгихин И. С., 1968).

Положительными качествами ректальных мазей являются простота изготовления, доступность основы и нежность самой формы. Основным недостатком является сравнительная сложность дозировки. Отпускаются ректальные мази в тубах с наконечниками. Для введения ректальных мазей И. С. Ажгихин совместно с конструкторским бюро ВНИИФ (1968) разработал несколько конструкций ректальных шприцев.

Введение лекарств для общего воздействия на организм в виде ректальных мазей перспективно, так как при этом лекарственные вещества легко и быстро всасываются.

### Сухие концентраты мазей

При приготовлении сухих концентратов мазей в качестве основы используют порошковидные вещества, легко набухающие в воде и образующие при добавлении ее массы мазеобразной консистенции.

**Концентраты на основе бентонитов и других набухающих веществ.** С этой целью удобно использовать порошок алтеевого корня, бентонитовые глины, гидрат окиси алюминия, фитостерин. Например, по рецепту следующего типа:

185. Rp. Ichthyoli 20,0  
Pulv. rad. Althaeae 10,0  
Bentoniti 70,0  
M. f. pulv.  
DS.

ихтиол тщательно смешивают с порошком алтеевого корня. Полученную массу продолжают уплотнять бентонитом. В итоге получается совершенно сухой порошок, который для достижения большей однородности можно просеять. Если к концентрату примешать равное количество воды, то порошок алтеевого корня начнет ослизняться,

а бентонит набухает. Получится мазь (паста) на нежирной основе, хорошо намазывающаяся и легко смывающаяся водой. На коже она засыхает, не требуя дополнительной повязки.

Указанные концентраты мазей имеют еще одну положительную сторону: они с успехом могут быть использованы в качестве присыпок, причем благодаря высушивающему и дренирующему действию их можно наносить на влажные поверхности при умеренной эксудации (в отличие от обычных присыпок).

**Концентраты на основе мыла.** И. А. Муравьев, Н. Ф. Кононихина и др. (1974) показали, что для получения сухих концентратов мазей может быть успешно использовано медицинское (натриевое) мыло, иногда непосредственно выполняющее роль лекарственного средства.

Обоснованием для его выбора послужили свойства, способствующие улучшению резорбции препаратов в силу поверхностной активности мыла, созданию щелочной среды и т. д. При этом мази обладали хорошей консистенцией и легко смывались. Таким образом, были приготовлены 33% серная и 10% цинковая мази. Удовлетворительными реологическими параметрами обладала основа, состоящая из равных частей медицинского мыла и воды. При этом скорость освобождения препаратов была значительно выше, чем из фармакопейных основ. Сухие концентраты на мыле могут быть таблетированы прямым прессованием.

#### Дерматологические пленки

Лекарственные пленки в современной номенклатуре лекарств представлены в основном фибринными пленками. Совершенно очевидно, что в отдельных случаях использование пленок может иметь ряд преимуществ (стерильность и безболезненность нанесения, возможность дозирования). Пленка также обладает хорошей фиксирующей способностью, легко удаляется и т. д. Особенно целесообразно их применение при мокнущих и поврежденных участках кожной поверхности.

Технология такой лекарственной формы была разработана (Муравьев И. А., Кононихина Н. Ф. и др., 1975) для новокаина гидрохлорида с использованием в качестве пленкообразователей желатина медицинского и метилцеллюлозы. Лучшими формообразующими свойствами обладали следующие сочетания: 1) желатина медицинского 1 часть, глицерина 1 часть, воды 18 частей; 2) метилцеллюлозы 0,9 части, глицерина 1 часть, воды 18 частей.

#### Мазевые карандаши

Мазевые карандаши могут быть приготовлены по типу губных помад (Муравьев И. А., Кононихина Н. Ф. и др., 1975). Пользование ими удобно и гигиенично. Наряду с хорошей способностью к освобождению лекарственных веществ они должны обладать и определенной прочностью и мажущей способностью. Апробацию прошли мазевые карандаши с новокаином, салициловой кислотой, дерматолом, серой и ксероформом.

Можно рекомендовать следующие прописи основ, удовлетворительных по формообразующим свойствам и обеспечивающих оптимальную доступность препаратов: 1) для новокаина и салициловой кислоты — ланолина 2 части, воска желтого 1 часть, масла подсолнечного 1 часть; 2) для дерматолола, серы и ксероформа — спермацета 3 части, парафина 7 частей. На этих основах были приготовлены мазевые карандаши с содержанием от 1 до 10% действующих веществ с использованием методов выливания и прессования аналогично получению

цилиндрических суппозиториях. При испытаниях они получили положительную оценку дерматологов. Упаковывают карандаши в пластмассовые пеналы с крышкой.

Приведенные примеры не ограничивают дальнейшего совершенствования мазей. По-видимому, могут оказаться перспективными мази, фиксированные на бумаге, приготовленные по типу горчичников.

### Упаковка и фасовка мазей

При упаковке мазей ангро используют деревянные бочки (емкостью 50—100 кг), жестяные и стеклянные банки (емкостью 5—10—20 кг). Большую часть продукции заводы и фабрики выпускают в расфасованном виде.

Мази расфасовывают с помощью шнековых и поршневых дозирующих машин. Шнековая самодозирующая машина (рис. 181) состоит из бака 1, заполняемого мазью, и шнека 2, подающего мазь через кран 3 в мундштук 4. Через определенные промежутки времени кран закрывается и мазь из мундштука выталкивается в банку или тубу. Количество мази регулируется временем закрытия и открытия крана.

Машины поршневого (плунжерного) типа аналогичны описанным для фасовки подвижных жидкостей с той разницей, что вместо клапанов в них установлен трехходовой кран.

Банки с расфасованной мазью закрывают крышками с подложенными кусочками вощеной или пергаментной бумаги. Однако наиболее гигиеничным, удобным, гарантирующим мазь от вредных влияний атмосферного воздуха и загрязнения является упаковка в металлических тубах (алюминиевых) или тубах из пластических масс. На тубы могут быть нанесены деления, допускающие дозирование мази. Тубам могут придаваться также насадки из пластмассы с отверстиями на верхушке и на боковой поверхности, облегчающие введение мазей в полости.

Для заполнения туб применяются тубонабивочные автоматы.

На отечественных промышленных предприятиях для этих целей используется машина фирмы «IWKA» (ФРГ) (рис. 182). Машина автоматически выполняет следующие операции:

а) ввод пустых туб колпачками вниз в гнезде горизонтальной роторной тарелки (рис. 183) с помощью питательного устройства, на наклонный лоток которого туба укладывается вручную. Тарелка имеет 12 гнезд и вращается по часовой стрелке;

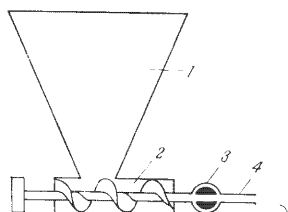
б) наполнение туб проводится с помощью погружного сопла, вводимого в тубу перед началом процесса наполнения. Благодаря такому режиму, наполнение осуществляется без воздуха и пузырьков;

в) после наполнения тубы следует сдавливание верхнего конца цилиндрической части тубы на необходимую для закатки фальца длину. При этом вытесняется оставшийся там воздух и происходит однократный загиб края тубы. Далее следует укупорка нормальным двойным, четырехкратным или гребневым фальцем;

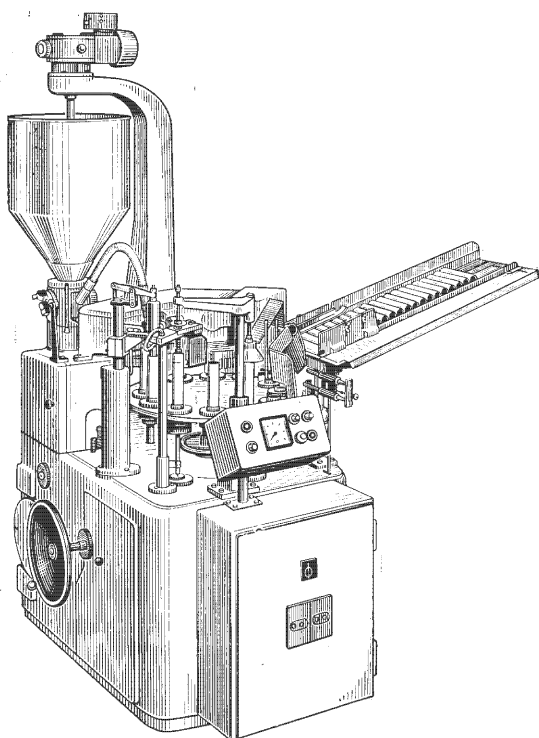
г) наполненные и укупоренные тубы поступают на наклонный скат, с которого направляются на расфасовочный автомат.

Производительность машины от 80 до 100 туб в минуту в зависимости от объема и рода заполняемой массы.

Тубы изготавливаются из алюминия марок А6 или А7 (ГОСТ 11069-64). Внутренняя поверхность туб покрыта лаком, применяемым для консервной тары марки ФЛ-559, а наружная — эмалевой краской, допущенной для этой цели Министерством здравоохранения СССР. На тубе-упаковке нанесены следующие данные: наименование мази, количество в праммах, номер серии (наносится тиснением на хвостовик

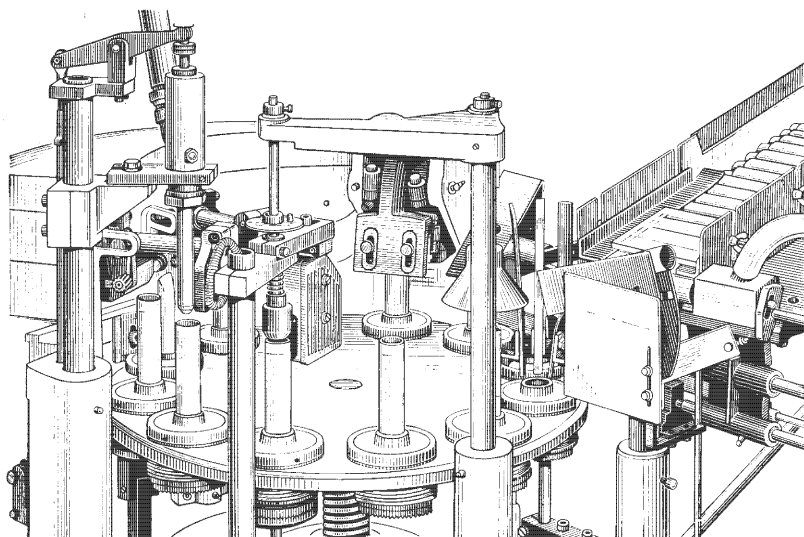


◀ *Рис. 181.* Шнековая машина для фасовки мазей. Объяснение в тексте.



◀ *Рис. 182.* Автомат для наполнения и укупорки металлических труб фирм IWKA. Общий вид.

▼ *Рис. 183.* Роторная тарелка автомата IWKA для приема, наполнения и закрытия труб. Объяснение в тексте.



тубы), срок годности и номер серии на торце, на клапане. На наружной упаковке — картонном пенале, помимо того, указаны название министерства, завода, заводская марка, условия хранения. Состав мази обычно приводится во вкладыше-инструкции. Емкость туб 5, 10 и 25 г.

### Хранение

Общее правило заключается в том, что мази во всех видах упаковки должны храниться в прохладном, защищенном от света месте. Мази, содержащие ртуть, йод, дубильные вещества, не должны соприкасаться с металлическими предметами.

Эмульсионные мази и мази на эмульсионных основах должны храниться в заполненных емкостях (во избежание обезвоживания верхних слоев) и при температуре не ниже нуля и не выше 30—40 °С (во избежание нарушения однородности).

Мази на жировых основах следует хранить при низкой температуре (предотвращается прогоркание). Повышение температуры особенно недопустимо для мазей, содержащих термолабильные вещества (витамины, антибиотики и др.), и для мазей-суспензий (опасность расслоения).

## ГЛАВА 42

### ПЛАСТЫРИ. КОЖНЫЕ КЛЕИ. ГОРЧИЧНИКИ. БАКТЕРИЦИДНАЯ БУМАГА

#### ПЛАСТЫРИ (EMPLASTRA)

Пластыри — лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже. При комнатной температуре пластырные массы плотны, но при температуре человеческого тела становятся мягкими и липкими. При дальнейшем повышении температуры пластыри начинают плавиться, превращаясь в густые жидкости. Для удобства пользования пластыри намазывают на ткань или бумагу. По дисперсологической классификации пластыри следует отнести к свободным всесторонне-дисперсным системам с упруговязкой дисперсионной средой, допускающей формование (выкатывание или выдавливание палочек, разливание в формы).

Пластыри, как и мази, — одна из старейших лекарственных форм. Область их применения значительна. Они могут употребляться: 1) с целью предохранения какого-либо участка тела от вредных воздействий; 2) для закрытия обезображивающих дефектов кожи; 3) для сближения краев ран; 4) для фиксирования на поверхности кожи повязок. Пластыри, применяемые с этими целями, носят название эпидерматических. В пластырные массы можно вводить разные лекарственные вещества с целью терапевтического воздействия на больную кожу. Такие пластыри называются эндерматическими. Пластыри с лекарственными веществами, проникающими через кожу и оказывающими воздействие на глубжележащие ткани, называются диандерматическими.

Эпидерматические пластыри должны быть достаточно липкими, плотно приставать к коже и не раздражать ее. Эндерматические и диандермические пластыри являются более мягкими по консистенции и должны обеспечивать действие лекарственных средств, облегчая их проникновение на известную глубину.

Пластыри уже давно стали лекарственной формой заводского производства. В функции аптеки входит лишь намазывание на ткань или

бумагу тех пластырей, которые заводом<sup>1</sup> выпускаются еще в виде масс. Пластыри классифицируются по составу — на обыкновенные и каучуковые, по приготовлению — на пластыри в массе и пластыри намазанные.

### Пластыри обыкновенные (*Emplastra ordinaria*)

В зависимости от веществ, преобладающих в пластырной основе, обыкновенные пластыри могут быть разделены на четыре подгруппы: свинцовые, свинцово-смоляные, свинцово-восковые и смоляно-восковые пластыри.

**Простой свинцовый пластырь** (*Emplastrum plumbi simplex*. *Emplastum diachylon simplex*). Пропись: подсолнечного масла 10 частей, свинного сала очищенного 10 частей, свинца окиси 10 частей, воды в достаточном количестве.

Жиры загружают в медный котел, снабженный мешалкой, и расплавляют. Затем впуск пара приостанавливают и добавляют свинцовый глет в виде взвеси в 2 частях воды. Перед этим он должен быть тщательно растерт и просеян через мельчайшее сито. Пускают в ход мешалку и через 15 мин при температуре 100—110°C через каждые 5 мин в котел добавляют небольшими порциями горячую воду, следя за тем, чтобы она полностью не выкипала. В процессе варки, которая длится 1½—2 ч, первоначальный красный цвет смеси постепенно переходит в беловато-серый, а под конец варки — в беловатый. При этом протекает реакция омыления, в результате которой образуется жирнокислая соль свинца (свинцовое мыло). Следовательно, в химическом отношении свинцовый пластырь представляет собой смесь свинцовых солей олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот со значительным преобладанием первых.

Варка пластыря считается законченной, когда небольшая проба, вылитая в холодную воду, дает пластическую массу, при уминании немаркую и не прилипающую к пальцам. Далее пластырь освобождают от глицерина, для чего еще горячую массу выливают через густое сито в теплую воду, где она застывает в виде нитей. Этим приемом сильно увеличивают поверхность соприкосновения массы с водой, чем облегчается отмывка глицерином. Затем пластырную массу переносят в месильную машину, обогреваемую паром, где перемешивают с теплой водой. Воду сливают, после чего замешивание с водой производят еще несколько раз. Отмытый таким образом пластырь опять перевозят в котел и нагревают до 105—110°C до полного удаления воды.

Необходимо, чтобы исходные жиры были хорошего качества, так как иначе пластырь при хранении станет желтым. Свинца окись должна быть свободна от сурика ( $Pb_3O_4$ ), который почти совсем не омыляет жиров.

Вода должна быть обязательно дистиллированной, иначе карбонаты и сульфаты и  $CO_2$  превратят часть  $PbO$  в  $PbSO_4$  и  $PbCO_3$ , которые не омыляют жиров. Глицерин и промывная после него вода должны быть полностью удалены, иначе пластырь не будет пластичным, стойким и вскоре станет хрупким.

Готовую пластырную массу выкатывают в палочки, которые обвертывают пергаментной или вощеной бумагой. Палочки могут быть получены также прессованием при помощи так называемого пластырного пресса — «пушки», по конструкции напоминающего суппозиторный

---

<sup>1</sup> Производство пластырей сосредоточено на Воронежском фармацевтическом заводе.



пресс. Свинцовый пластырь сам по себе не находит применения, но входит в состав многих пластырей и некоторых мазей.

**Свинцово-смоляные пластыри.** Представляют собой сплавы свинцового пластыря со смолистыми веществами (канифолью и др.).

Сложно-свинцовый, или гуммозный, пластырь (*Emplastrum plumbi compositum*, *Emplastrum gummosum*). Пропись: свинцового пластыря простого 85 частей, канифоли 10 частей, терпентина 5 частей. Свинцовый пластырь и канифоль сплавляют в котле с паровым обогревом. После этого добавляют терпентин, тщательно перемешивают и из полуостывшей массы выкатывают или выдавливают палочки. Применяют как легкое раздражающее.

**Свинцово-восковые пластыри.** Основами в этих пластырях служат сплавы простого свинцового пластыря с пчелиным воском и ланолином.

Ртутный пластырь (*Emplastrum hydrargyri*). Пропись: серой ртутной мази концентрированной с содержанием ртути 84—86% 59 частей, ланолина безводного 16 частей, пластыря свинцового простого 150 частей и воска желтого 25 частей. В котле с паровым обогревом сплавляют свинцовый пластырь, воск и ланолин. Полуостывшую массу постепенно добавляют к концентрированной ртутной мази (в двухвальцовом смесителе) и смешивают до получения однородной массы. Из массы формуют палочки. Применяются для местного лечения сифилитических язв, при эпидемическом паротите и т. д. Содержит ртуть в количестве 20%.

Эпилиновый пластырь (*Emplastrum epilini*). Состав: эпилина 4 части, пластыря свинцового простого 51 часть, воска желтого 5 частей, ланолина безводного 20 частей, воды 20 частей. Приготавливают и применяют этот пластырь так же, как таллиевый.

Акрихиновый пластырь (*Emplastrum acrichini*). Состав: из 10 частей акрихина, 15 частей метилсалицилата, 45 частей свинцового пластыря, 10 частей ланолина безводного, 10 частей 95% спирта и 10 частей воды. Метилсалицилат растворяют в спирте, акрихин — в воде при нагревании, после чего растворы один за другим примешивают к сплаву свинцового пластыря и ланолина. Этот пластырь применяют для лечения красной волчанки.

**Смоляно-восковые пластыри.** Основами смоляно-восковых пластырей являются сплавы смол и воска. В числе составных частей могут быть также жиры и углеводороды (парафин и др.).

Мозольный пластырь. Пропись: салициловой кислоты 20 частей, канифоли 27 частей, парафина 26 частей и петролатума 27 частей. В варочном котле в теплом сплаве парафина, канифоли и петролатума при помешивании растворяют салициловую кислоту, после чего разливают в форму по 3 г.

### Каучуковые пластыри (*Colemplastra*)

Каучуковые пластыри представляют собой смеси невулканизированного каучука со смолами, бальзамами, жироподобными и другими веществами. Наличие в этих пластырях каучука, придающего им большую липкость, обуславливает их широкое применение в качестве эпидерматического пластыря.

Перед прибавлением каучука к пластырной массе его предварительно растворяют в авиационном бензине в специальных закрытых котлах. К полученному каучуковому корпусу добавляют остальные вещества. Затем готовая масса поступает в пластырную машину, в которой она наносится на ткань. Поскольку должен быть удален растворитель, бесконечная лента, по которой движется намазанный пластырь, заключена в шкаф, через который просасывается теплый воз-

дух. Шкаф разделен на ряд отделений, имеющих разную температуру (20, 30, 35 и 45°C). Пластырь, пройдя через эти отделения, освобождается от растворителя и, для того чтобы он мог застыть, под конец проходит через отделение, в котором циркулирует холодный воздух. Растворители (бензин, эфир) регенерируются.

**Липкий пластырь каучуковый намазанный. Лейкопластырь** (*Euplastastrum adhaesivum elasticum externum*). Пропись: канифоли 22,4 части, воска желтого 8,4 части, цинка окиси 24,4 части, ланолина безводного 22,4 части, каучука 22,4 части и бензина 102 части. Все исходные вещества должны быть свободны от воды, поскольку она вначале делает пленку пластыря липкой и маркой, а через некоторое время — сухой, крошащейся, отстающей от ткани. Остаточная влага в материалах не должна превышать 0,5%. Канифоль добавляют с целью повышения мягкости массы. Поскольку канифоль содержит смоляные кислоты, с целью уменьшения их раздражающего действия добавляют цинка окись. Она одновременно несколько подсушивает пластырь, предупреждая излишнюю маркость. Ланолин и воск предохраняют пластырь от затвердевания. С целью предупреждения «старения» (под ним понимается потеря каучуком эластичности) в массу вводят антистариатели — вещества, замедляющие окисление каучука. В качестве таковых чаще всего применяют альдоль- $\alpha$ -нафтиламин, фенил- $\beta$ -нафтиламин и параоксидифениламин. Роль этих антиоксидантов заключается в том, что они первые окисляются проникающим в пластырную массу кислородом. В качестве растворителя применяют бензин сорта «Галоша».

Канифоль растворяют в бензине в герметическом баке при помешивании. Затем в раствор канифоля опускают каучук, который набухает и постепенно растворяется в бензине. Отдельно готовят смесь ланолина с антистарителем каучука. Для этого в часть ланолина ( $\frac{1}{8}$ ), расплавленную при температуре 50°C, порциями добавляют антистаритель. Смесь тщательно перемешивают и пропускают через трехвальцовку. Затем подготавливают смесь ланолина, воска и цинка окиси (цинковую основу): расплавляют ланолин и воск, к процеженному сплаву добавляют при помешивании цинка окись, после чего смесь пропускают через трехвальцовку. Профильтрованный резиновый клей, пасту антистарителя и цинковую основу загружают в бак с мешалкой и перемешивают в течение 6 ч.

Приготовленную массу выгружают из бака и с помощью шпреди́н-машин<sup>1</sup> наносят одновременно на две ленты шифона (рис. 184). За полчаса до начала работы в подогревающие и высушивающие плиты 1 машины впускают пар и нагревают их до температуры 100—105°C. Шифон наматывают на деревянный валик 2. Затем на приемный валик 3 зацепляют другой конец шифона, проходящий через двигающиеся валы 4. Заправленный материал 2—3 раза пропускают над нагретыми плитами и высушивают его. Затем опускают нож 5, устанавливающий зазор для нанесения равномерного слоя на ленту. После этого на ленту наносят массу, которая при движении ленты равномерно распределяется по всей поверхности шифона. При прохождении под ножом толщина слоя выравнивается. Затем лента с нанесенной массой движется над нагретой плитой. Из нее испаряется бензин, отсасываемый через трубу 6. Далее лента проходит над струей холодного воздуха (4—16°C), подаваемого через отверстия 7 с помощью мощного вентилятора 8.

Слой пластырной массы должен быть такой толщины, чтобы кусок шифона с намазанной массой размером 5×5 см весил 0,64—0,65 г для

<sup>1</sup> Англ. *spreding mashine* — клеепромазочная машина для прорезнивания тканей.

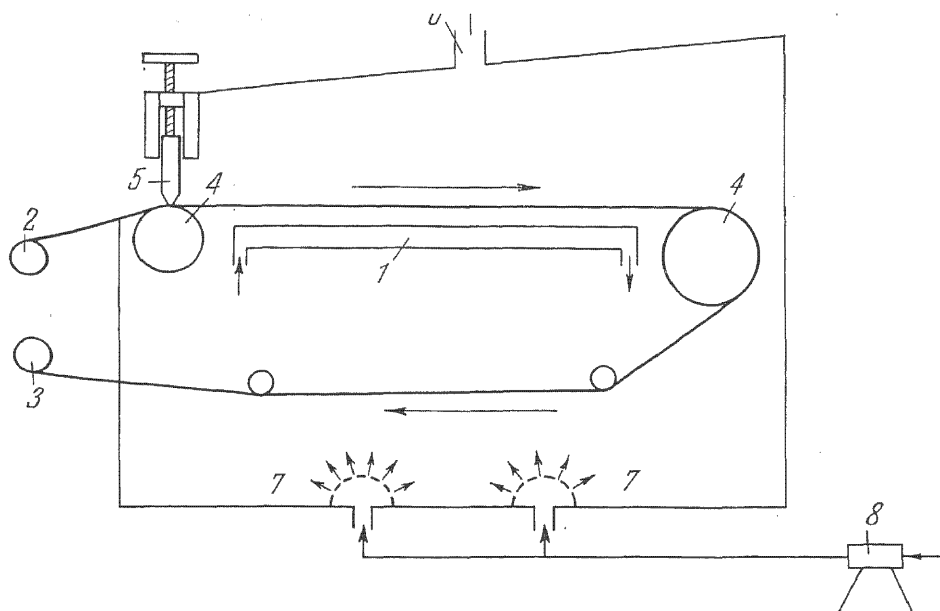


Рис. 184. Схема работы шпреди́нг-машины. Объяснение в тексте.

шифона артикула 85. Это достигается в результате 6—7 намазываний. Стандартизованную таким образом ленту хорошо просушивают над горячими плитами, охлаждают продуванием воздуха и с помощью размоточной машины разматывают на рулоны по 5,2 и 1 м. Далее рулоны разрезают на катушки следующих размеров:

1 см×1 м	2 см×1 м	3 см×1 м	4 см×5 м
1 см×2 м	2 см×2 м	3 см×5 м	5 см×5 м
1 см×5 м	2 см×5 м	3,5 см×5 м	6 см×5 м.

Катушки завертывают в вощеную бумагу и укладывают в картонные коробки по 1 катушке.

Отсасываемые пары бензина пропускают через адсорбер, где они поглощаются, а затем десорбируются. Регенерированный бензин вновь вводят в производство.

Лейкопластырь, кроме того, выпускается в виде полосок размером 4×10 см и 6×10 см на штапельном полотне кремового цвета, покрытых защитным слоем целлофана и уложенных в пакеты по 1 шт. Лейкопластырь в полосках рассчитан на широкий круг потребителей.

Лейкопластырь может служить для нанесения лекарственных веществ. Таковым, в частности, является бактерицидный пластырь (Emplastrum adhaesivum bactericidum), который состоит из марлевой прокладки, пропитанной раствором антисептика (состав: фурацилина 0,02%, синтомицина 0,08%, бриллиантового зеленого 0,01% в 40% спирте), и имеет фиксирующую лейкопластырную ленту. Сверху пластырь покрывается защитным слоем крахмальной марли и целлофаном. Бактерицидный пластырь является прекрасным средством, предупреждающим кожно-гнойничковые заболевания при микротравмах пальцев и костей рук, удобен для оказания первой помощи в быту, на производстве и в лечебных учреждениях. Пластырь выпускается различных размеров (табл. 17).

Т а б л и ц а 17

Размеры бактерицидного пластыря (в сантиметрах)

Длина	Ширина	Ширина анти-септической прокладки	Длина	Ширина	Ширина анти-септической прокладки
10	4	1,5	25	6	2,5
10	6	2,5	25	8	3,5
10	8	3,5	100	6	2,5
25	4	1,5	500	6	2,5

Лекарственные вещества могут включаться и в пластырную массу лейкопластыря.

**Перцовый пластырь** (*Emplastrum capsici*). В пластырную массу вводится 11% густого экстракта стручкового перца (приготавливаемого специально для пластыря), 0,3% густого экстракта красавки и 0,3% настойки аралии. Выпускается в виде прямоугольных кусков бумаги размером 12×18, 10×18 и 8×18 см. В каждом пакете находится по две пары таких кусков, проложенных целлофаном.

**Мозольный лейкопластырь** (*Emplastrum adhaesivum ad clavos*). В состав лейкопластыря входят салициловая кислота и сера. Выпускается в виде прямоугольных кусков размером 6×10 см, по 1 куску в пакете. Сверху пластырь защищен целлофаном, который перед употреблением удаляют.

### Отпуск пластырей из аптек

Помимо отпуска в готовом виде, пластыри в некоторых случаях проходят и через рецептурный отдел аптеки. Пластыри могут быть прописаны в массе (куске, палочке) либо намазанными на ткань или бумагу. Количество пластырной массы, необходимой для приготовления намазанного пластыря зависит от величины поверхности, указанной врачом. Если в рецепте нет специального указания о количестве массы для покрытия определенной площади, то ее берут столько, чтобы толщина не превышала 1 мм. Для намазывания пластырной массы на кусок материала определенной формы в аптечной практике пользуются шаблонами, т. е. рамками из тонкой жести. Рамку накладывают на материал и с помощью шпателя подогретую пластырную массу намазывают по форме. Когда слой пластырной массы достигнет требуемой толщины, поверхность пластыря подравнивают подогретым ножом, затем подравнивают края и завертывают в парафиновую бумагу. Отпускают пластырь в коробке. Стандартные размеры шаблонов для намазывания пластырей имеют форму кисти руки, ладони, уха, игровой карты,  $\frac{1}{8}$  листа и  $\frac{1}{4}$  листа.

### КОЖНЫЕ КЛЕИ ИЛИ ЖИДКИЕ ПЛАСТЫРИ (*EMPLASTRA LIQUIDA*)

Кожные клеи — жидкости, оставляющие на коже при испарении растворителя липкую эластичную прочную пленку. Кожные клеи иначе называются жидкими пластырями и сравнительно широко применяются в качестве эпидерматических и эндерматических пластырей. Чаще всего пластырная пленка образуется с помощью таких веществ, как коллодий, канифоль, или синтетических. Для придания большей эластичности к смеси добавляют растительные масла.

**Коллодиевые клеи.** Коллодий (*Collodium*) — 4% раствор нитроцеллюлозы в смеси спирта и эфира (20+76 частей). Применяется для

закрепления хирургических повязок и покрытия небольших ран и ссадин.

Эластический коллодий. (*Collodium elasticum*) — коллодий, в который введено 3% касторового масла в целях получения эластичной пленки.

Мозольная жидкость (*Liquor ad clavos*). Состав: салициловой кислоты 1 часть, спирта 96% 1 часть, коллодия 8 частей и бриллиантового зеленого 0,01 части.

Жидкость Новикова (*Liquor Novicovi*). Состав: танина 1 часть, бриллиантового зеленого 0,2 части, спирта 96% 0,2 части, масла касторового 0,5 части и коллодия 20 частей. Применяется для обработки ссадин и трещин.

Смоляные клеи. Клеол (*Cleolum*). Состав: канифоли 45 частей, спирта 95% 37 частей, эфира 17 частей и подсолнечного масла 1 часть. Канифоль и масло смешивают со спиртом и эфиром и оставляют до полного растворения канифоли. Раствор отстаивают в течение суток и фильтруют. Препарат стандартизуют по кислотному числу (60—93) и сухому остатку (45—54%). Применяют для закрепления хирургических повязок.

Церигель (*Cerigelum*). Состав: поливинилбутирала 4 г, цетилпиридиния хлорида 0,2 г, спирта этилового 96% 100 г. Прозрачная бесцветная, несколько вязкая жидкость. Применяют для образования пленки на руках хирурга и медицинского персонала перед операциями и медицинскими манипуляциями при заготовке крови, производстве бактериальных препаратов и заменителей. Препарат обладает значительной антибактериальной активностью.

Фуоропласт (с перхлорвинилом) (*Furoplastrum*) (*cum perchlorvinila*). Состав: фурацилина 0,25 г, перхлорвиниловой смолы 100 г, диметилфталата (пластификатор) 25 г, ацетона 400 мл, хлороформа 475 мл. Применяется для обработки мелких травм кожи (ссадины, царапины, трещины, порезы и др.).

Клей БФ-6. Спиртовой раствор специальной синтетической смолы, применяемый для обработки ссадин и трещин. Коллодиевые и смоляные клеи должны храниться в прохладном месте, вдали от огня.

#### ГОРЧИЧНИКИ (*SINAPISMATA*)

Горчичники представляют собой прямоугольные листы бумаги размером 8×12,5 см, покрытые с одной стороны слоем порошка обезжиренных семян горчицы толщиной 0,3—0,55 мм. Сырьем служат семена сарептской (*Semina sinapis junceaе*) и черной (*Semina sinapis nigraе*) горчицы. Семена после обрушивания оболочки подвергают измельчению до средней мелкости и из них в гидравлических прессах отжимают жирное масло. Остатки жирного масла из жмыха экстрагируют затем в аппаратах типа Сокслета. Присутствие жирного масла отрицательно сказывается на качестве горчичников — замедляет терапевтический эффект и снижает их стойкость при хранении (порошок горчицы прогоркает и отслаивается от бумаги). Из полученного обезжиренного порошка жмыха горчицы готовят пасту путем смешения его с раствором каучука в бензине. Намазывание производят с помощью пластycznej машины. Имеется и другой способ: бумажную ленту вначале смазывают раствором клея (раствор каучука). По выходе из-под воронки на бумагу просеивается порошок горчицы, покрывающий тонким и ровным слоем свеженамазанную клейкую поверхность. Бумагу пропускают между вальцами, которые уплотняют слой горчицы, а затем через длинный ящик с нагревательными калориферами и сильной вытяжной вентиляцией.

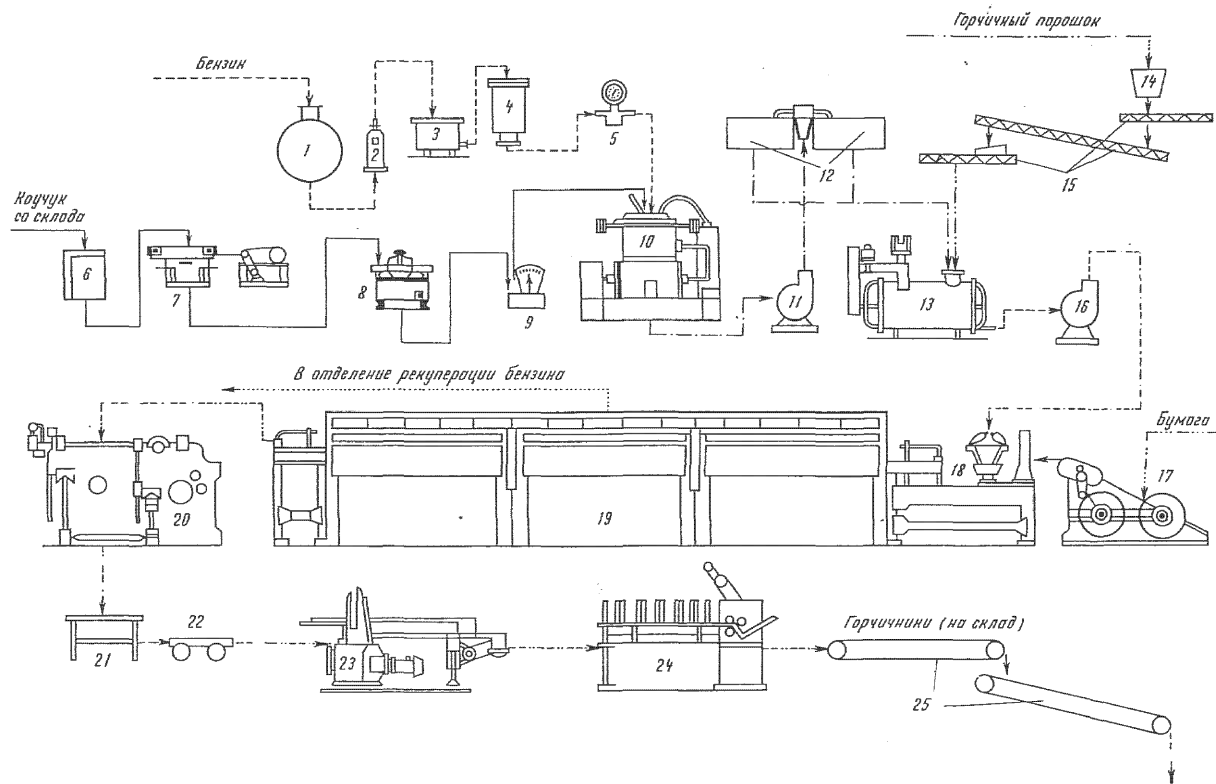


Рис. 185. Технологическая схема получения горчичников. Объяснение в тексте.

На специализированном предприятии (в Волгограде) горчичники вырабатывают по первому способу. Технологический процесс состоит из пяти стадий: 1) приготовления клея; 2) приготовления горчичной массы; 3) намазывания массы на бумагу, сушки, разрезывании рулона и укладки горчичников в стопы; 4) фасовки; 5) рекуперации бензина (рис. 185).

**Приготовление клея.** Кипу натурального каучука со склада подают в камеру распаривания 6, где с помощью глухого пара каучук распаривают в течение 24—36 ч. Распаренный каучук режут механическим ножом 7 на пластины шириной 60 мм, которые далее дисковым ножом 8 разрезают на кубики размером 60×60×60 мм. Изрезанный каучук подают в клеешалку 10.

Бензин из хранилища 1 бензораздаточной колонкой 2 подают в бак для бензина 3, из которого через водоотделитель 4 и счетчик 5 бензин самотеком поступает в клеешалку 10. Включают лопастную мешалку на 30—60 мин; получается 1,35—2% раствор каучука в бензине. Клей из клеешалки насосом 11 подают в баки с фильтром 12, где происходит отделение нерастворившихся кусочков каучука от клея. Нерастворившийся каучук возвращается в клеешалку.

**Приготовление горчичной массы.** Горчичная масса представляет собой смесь резинового клея и горчичного порошка в соотношении 1:1—1,1:1. Содержание эфирного масла в жмыхе должно быть не менее 1,11%. Резиновый клей из бака 12 поступает самотеком в массомешалку 13. Горчичный порошок из бункера 14 шнеками подают на сито 15 для очистки от крупных частиц и посторонних примесей и далее в массомешалку 13, где его перемешивают вместе с резиновым клеем до однообразной массы. Готовую горчичную массу насосом 16 подают на стол с ванной 18 для намазывания.

**Намазывание рулонной бумаги горчичной массой, сушка, резка на листы и укладка в стопы.** Процесс намазывания, сушка и резка выполняются на установке непрерывного действия. Рулон бумаги-масленки закрепляют в рулонодержателях 17. Край бумаги протягивают в зазор между плитой стола и ванной. Ванна 18 для горчичной массы имеет устройство, позволяющее регулировать зазор в зависимости от толщины намазки. Ванна и плита изготовлены из латуни. Край бумаги прикрепляют к транспортеру, расположенному в камере сушилки 19, после чего установку включают в работу. Бумага, проходя под ванной, покрывается сверху слоем горчичной массы толщиной 0,3—0,5 мм. Поступив в сушильную камеру, лента нагревается от радиационных нагревателей и обдувается горячим воздухом, выходящим из щелей обдувающего устройства перпендикулярно к поверхности листа. Время сушки 45 мин, температура 80 °С. При более высокой температуре фермент мирозин разрушается и горчичники теряют свои качества. Образующаяся постоянно в камере бензовоздушная смесь постепенно отсасывается и подается на рекуперацию. Производительность одной камеры сушильной установки 74 000 горчичников в час.

Высушенную ленту бумаги из камеры сушильной установки направляют на листорезальную машину 20, где она разрезается на листы размером 75×76×90 см. Листы горчичников охлаждаются в течение 24 ч, после чего подают на стол 21 для перекладки листами с этикетками и далее на бумагорезальную машину 23, где листы режут на отдельные горчичники. После резки проводят отбраковку неправильно нарезанных и по другим причинам негодных горчичников.

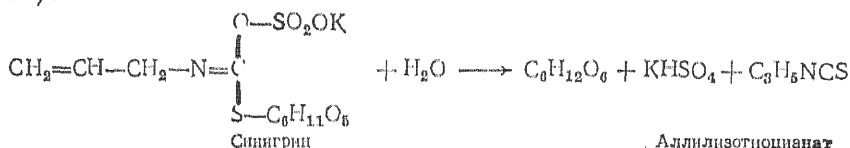
**Фасовка.** Годные горчичники направляют на фасовку или на упаковку в автоматах (24). Горчичники выпускают в целлофановых пакетах или пакетах из парафинированной бумаги по 10 шт. Каждый десятый горчичник с одной стороны имеет этикетку с указанием способа при-

менения. Горчичники фасуют в пачки по 600 шт. Для отправки потребителям их упаковывают в бумажные мешки по 15 пачек (9000 шт.).

**Рекуперация бензина.** Поглощение паров бензина из бензовоздушной смеси осуществляется адсорберами, поглотителем в которых является активированный древесный уголь марки АР-3. Пары бензина извлекают углем из газовой смеси до обнаружения проскока паров бензина. После этого уголь подвергают обработке острым паром (100—105 °С). Острый пар, поступающий в адсорбер, повышает температуру угля и вытесняет пары бензина, занимая их место. Скоонденсированные пары бензина и воды поступают в разделитель, где бензин отделяется от воды и направляется в бензохранилище.

По окончании десорбции для удаления из угля воды его продувают горячим воздухом температуры 100 °С до тех пор, пока влажность угля не будет 5%. Продувкой атмосферного воздуха уголь в адсорберах охлаждается, и адсорберы готовы к новым циклам. Обычно имеется несколько адсорберов, обеспечивающих непрерывность процесса.

Применение горчичников как раздражающего средства основано на гидролизе гликозида синигрина, находящегося в семенах сарептской и черной горчицы, и освобождении при этом горчичного эфирного масла, состоящего полностью из аллилизотиоцианата. Этот гидролиз протекает лишь при условии, что в жмыхе сохранился фермент эмульсии (мирозин):



Оценка качества горчичников производится по содержанию аллилизотиоцианата, которого в 1 горчичнике (100 см<sup>2</sup>) должно быть не менее 0,0119 г. Кроме того, горчичники опускают на 5—10 с в воду температуры 37 °С, после чего плотно прикладывают к коже руки. Горчичник должен вызывать сильное жжение и покраснение кожи не позднее чем через 5 мин.

Пачки горчичников обязательно должны храниться в сухом месте. Срок хранения 8 мес. В присутствии влаги происходит гидролиз синигрина и горчичники теряют активность.

#### БАКТЕРИЦИДНАЯ БУМАГА (CHARTA BACTERICIDA)

Представляет собой фильтровальную бумагу, пропитанную раствором серебра нитрата с прибавлением пищевой краски «Амарант» (красного цвета). Ее режут на куски размером 10×14 см, которые помещают в отдельные конверты. Выпускают в пачках по 10 и 100 конвертов. Применяют при небольших ранах, ссадинах и ожогах II степени с удаленным пузырем. Для этого бумагу слегка смачивают водой, накладывают на пораженный участок, накрывают тонким слоем ваты и закрепляют бинтом; при кровоточащих поражениях бумагу можно не смачивать. Хранить в защищенном от света месте.

#### ГЛАВА 43

#### СУППОЗИТОРИИ (SUPPOSITORIA)

##### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Суппозиториями называются твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, назначаемые для введения в полости тела. В зависимости от



строения и особенностей этих полостей суппозиториям придают соответствующие геометрические очертания (формы) и размеры. Различают суппозитории: ректальные, или свечи (*suppositoria rectalia*), вагинальные (*suppositoria vaginalia*), и палочки (*bacilli*).

Ректальные суппозитории предназначены для введения в прямую кишку, вагинальные — во влагалище, палочки — в мочеиспускательный канал и другие узкие каналы (канал шейки матки, свищевые и раневые ходы, слуховой проход).

Суппозитории — лекарственная форма, известная человечеству не одно тысячелетие. Первое упоминание о ректальных суппозиториях относится к 2600 г до н. э. Наряду с ректальными в древнейших источниках (например, папирус Эберса) называются и вагинальные формы. Согласно дошедшим до нас письменным памятникам, древние обитатели Месопотамии и Египта применяли суппозитории, сформированные из жиров различных животных, растительных и животных порошков, меда, ладана и т. п. Древнегреческие медицинские школы Гипократа и Диоскорида широко пользовались суппозиториями, изготовленными из самых различных природных материалов: меда, жиров, смол, ладанов, соков растений, всевозможных растительных и животных порошков.

В последние десятилетия номенклатура суппозиторияев резко увеличилась во всех европейских странах и США. Популярность их как лекарственной формы продолжает расти, в особенности после освоения их производства промышленностью и использования суппозиторияев для лекарственных средств общего действия, резорбирующихся из прямой кишки.

В СССР суппозитории в аптечном производстве составляют 2,5—2,9% (данные городских аптек Москвы I—III категорий). Заводское производство суппозиторияев (свечей и шариков) по стандартным прописям сосредоточено на крупных специализированных фармацевтических заводах (Горький, Хабаровск).

#### ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ОЧЕРТАНИЯ И МАССА СУППОЗИТОРИЯЕВ

Ректальные суппозитории, или свечи, могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом (форма снаряда) или сигары, торпеды, т. е. тел с заостренным концом и утолщением посредине (рис. 186). Масса их 1,1—4 г. Если масса свечей в рецепте не указана, то они, согласно указанию ГФХ, готовятся из массы 3 г. Для детей вес свечей должен быть указан в рецепте. Длина свечей варьирует в пределах 2,5—4 см, при ширине в основании (коническая форма) или наиболее широкой части (форма снаряда и торпеды) не более 1,5 см. Наиболее рациональной геометрической формой свечей является форма сигары или торпеды.

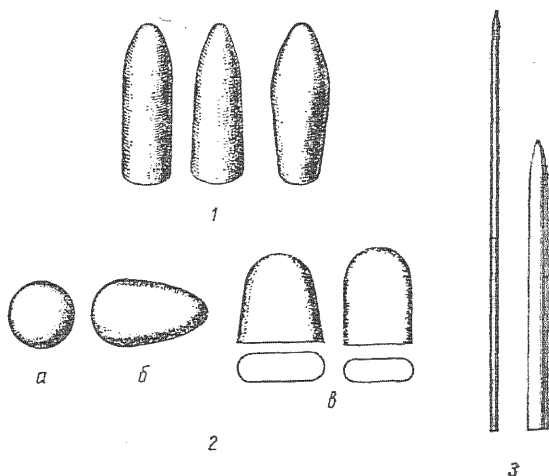


Рис. 186. Формы суппозиторияев.

1 — ректальные формы; 2 — вагинальные формы; а — шарики; б — овули; в — пессарии; 3 — палочки.

педы. При введении в прямую кишку суппозиторий должен преодолевать сопротивление сфинктеров заднего прохода. При конической форме тел (наиболее старая форма) противодействие со стороны мышц возрастает по мере увеличения поперечника и достигает максимума в момент погружения всего суппозитория. При этом (особенно если качество массы плохое) возможна деформация свечи, которая не дает возможности ввести лекарство. При форме снаряда противодействие со стороны мышц, как только будет введена небольшая коническая верхушка суппозитория, дальше на всем протяжении вводимого тела остается постоянным. При торпедовидной или сигаровидной форме, как только суппозиторий погрузится наполовину, начинает уменьшаться его поперечник и суппозиторий вследствие силы инерции легко входит в прямую кишку.

**Вагинальные суппозитории** могут быть сферическими (а) (шарики — globuli) (рис. 186, а), яйцевидными (овули — ovula) (рис. 186, б) или имеют форму языка — плоского тела с закругленным концом (пессарии — pessaria) (рис. 186, в). Если масса этих тел в рецепте не указана, то они в соответствии с указанием фармакопеи готовятся массой не менее 4 г. Вообще же их масса может колебаться в пределах от 1,5 до 6 г. Из вагинальных форм более рациональными являются pessaria, потому что они при одной и той же массе (весе) имеют большую поверхность, чем глобули или овули, и более гигиеничны при введении.

**Палочки** имеют форму цилиндров с заостренным концом толщиной 2—5 мм и длиной до 10 см. Таким образом, масса их зависит от длины и толщины, которые должны быть указаны в рецепте.

#### ПРИМЕНЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

**Ректальные суппозитории** (свечи) применяются для оказания местного действия на слизистую оболочку прямой кишки или для общего действия на организм, в частности при застойных явлениях в области системы воротной вены, когда всасывание веществ, принятых внутрь, затруднено (например, при декомпенсации сердечной деятельности). Свечи являются также ценной формой в тех случаях, когда лекарственные вещества при приеме внутрь вызывают у больного рвоту (например, симтомицин у детей).

Суппозитории местного действия применяются преимущественно для облегчения дефекации, с целью воздействия препарата на тот или иной воспалительный процесс в прямой кишке и для снятия болей.

**Вагинальные суппозитории.** Прописываются с целью местного воздействия: дезинфицирующего, вяжущего, прижигающего, анестезирующего, противозачаточного.

Однако внутривлагалищный способ введения перспективен и для оказания резорбтивного действия некоторых лекарственных веществ. Характерным примером может служить применение препаратов женского полового гормона: специфическая реакция влагалищного эпителия на внутривлагалищное введение эстрогенных гормонов наступает под влиянием значительно меньших доз, чем при подкожных инъекциях. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что эстрогены, введенные парентерально, подвергаются разрушительному действию печени.

**Палочки** оказывают дезинфицирующее, обезболивающее, вяжущее и рассасывающее действие.

#### СУППОЗИТОРНЫЕ ОСНОВЫ

Свечи, вагинальные суппозитории и палочки состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно распределенных в основе. Суппозиторная основа должна отвечать следующим требованиям: плавиться

(или растворяться при температуре тела), чтобы обеспечить максимальный контакт между лекарственными веществами и слизистой оболочкой; 2) быть достаточно твердой в момент введения свечей, шариков и палочек, чтобы можно было преодолеть упругость мышц, закрывающих отверстия. Иначе говоря, основа должна обладать свойствами резкого перехода от твердого состояния к жидкому, минуя стадию размягчения — «мазевидную» стадию; 3) воспринимать прописанные лекарственные вещества; 4) не изменяться под воздействием воздуха, света и реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами; 5) способствовать проявлению фармакологического действия лекарственных веществ.

Применяемые в аптечной и заводской практике суппозиторные основы можно отнести к двум группам — липофильным и гидрофильным веществам.

## Гидрофобные основы

### Масло какао и другие природные жиры

**Масло какао** (*Oleum Cacao*, *Butyrum Cacao*). Растительный жир плотной консистенции, получаемый из семян шоколадного дерева, в семядолях которых его содержится около 50%. При комнатной температуре масло какао представляет собой куски светло-желтого цвета со слабым запахом какао и приятным вкусом. Температура плавления 30—34°C. Прогоркает медленно, при этом белеет. Кислотное число не должно быть более 2,25. Масло какао не должно содержать примеси животных жиров, что определяют пробой Бюрклунда, принятой ГФХ.

**Жир коричника японского** (*Oleum Cinnamomi pedunculari*). Твердый жир из ядра плодов коричника японского. Предложен Эристави Л. И. (1957) в качестве полноценного аналога масла какао. Методом пресования из плодов можно получить около 30% жира. Он твердой консистенции, желтовато-белого цвета, со слабо ароматным запахом. Температура плавления 34—35°C. Жир коричника японского, как и масло какао, сразу превращается в жидкость.

### Гидрогенизированные жиры и их технологические варианты

Гидрогенизированные жиры — наиболее перспективная группа веществ, позволяющая создать суппозиторные основы, отвечающие запросам клиники и производятся больше, чем это возможно с маслом какао. Необходимо отметить, что отечественные исследователи были пионерами использования гидрогенизированных жиров в фармации. Еще в 1934 г. А. Г. Босин разработал оригинальную отечественную суппозиторную основу бутирол — сплав гидрогенизированных жиров и парафина. В настоящее время на Горьковском химфармзаводе в этот сплав вводится 30% масла какао (ВФС 42—836—73). Гидрогенизированные жиры наряду с ГФХ приняты в качестве суппозиторных основ многими фармакопеей мира. Например, Швейцарской фармакопеей принято гидролизованное арахисовое масло, Британской — гидролизованное подсолнечное масло и т. д.

**Гидрогенизированные жиры с добавками ПАВ.** Эта группа суппозиторных основ в настоящее время приобретает наибольшую популярность. Еще в 1964 г. Ю. А. Благовидова и И. С. Ажгихин показали, что сплавы гидролизованного хлопкового масла с 4, 5 и 10% эмульгатора Т-2 (ГХМ4Т, ГХМ5Т и ГХМ10Т) по структурно-механическим свойствам не уступают маслу какао и выгодно отличаются

от него легким инкорпорированием значительных объемов жидкостей и скоростью отдачи лекарственных веществ. А. И. Тенцова и В. В. Сергеев (1971) показали перспективность в качестве суппозиторной основы хлопкового гидрогенизата при условии его уплотнения 5 или 10% эмульгатора Т-2 (ГАМ5Т, ГАМ10Т). Большие перспективы для полной замены масла какао открывает хорошо поставленное в нашей стране производство высококачественных кондитерских жиров.

**Продукты термического фракционирования жиров и гидрогенизатов.** В основе производства этих продуктов лежит выделение из природных или гидрогенизированных жиров по температурному признаку узких фракций глицеридов, близких по свойствам к маслу какао.

Первым продуктом такого типа был себувинол (Sebuvinolum), представляющий собой фракцию бычьего жира, плавящуюся при 36—37°C. Предложен Центральной научно-исследовательской аптечной лабораторией ГАПУ УССР (1948). Оказался пригодным только для получения свечей и вагинальных суппозиториях по методу выливания. Без консерванта быстро портится.

В. П. Ильинский, Р. С. Гершенцвит и Ф. О. Драгня в 1959 г. предложили для суппозиторных основ продукты термического фракционирования, полученные ими из китового саломаса и гидрогенизатов хлопкового и арахисового масел, имеющие температуру плавления 30,2—36,8°C и состоящие предположительно в основном из диолеостеарина и диолеопальмитина.

**Ацетонорастворимые фракции гидрогенизированных жиров.** И. С. Ажгихин в 1968 г. предложил в качестве суппозиторных основ ацетонорастворимые фракции гидрогенизатов говяжьего жира и пальмоядрового масла. После удаления ацетона получают твердые и хрупкие при комнатной температуре продукты без вкуса и запаха, белого цвета. Гидрогенизат говяжьего жира состоит в основном из стеариновой кислоты, пальмитиновой и олеиновой кислот и по составу близок к маслу какао. Гидрогенизат пальмоядрового масла содержит в основном лауриновую и миристиновую кислоты и по составу близок к зарубежной основе (имхаузен).

Добавлением ПАВ авторам удалось улучшить пластические и другие свойства предложенных основ. В качестве ПАВ они использовали эмульгатор Т-2, сахароглицериды (СГ), дистеарат сахарозы (ДСС) и пропиленгликольмоностеарат (ПГМС).

#### **Сплавы продуктов этерификации высокомолекулярных спиртов с жирными и другими кислотами**

Имеются в виду многочисленные (в том числе патентованные) продукты этерификации глицерина и высокомолекулярных жирных спиртов с избранными жирными и другими кислотами. Из эфиров глицерина наиболее интересны эфир глицерина и лауриновой кислоты, эфир фталевой кислоты и высокоатомных спиртов и др.

**Ланолевая основа.** Получается плавлением ланоля (60—80%) гидрожира (10—20%) и парафина (10—20%). Ланоль представляет собой смесь сложных эфиров фталевой кислоты и высокомолекулярных жирных спиртов. Это твердая воскообразная масса желто-бурого цвета, своеобразного запаха. Температура плавления 35,5—37,5°C. Время полной деформации суппозиториях в пределах 15 мин.

**Лазупол (Lasupolum G).** Основа, принятая в VII издании фармакопей VII (ГДР). Состоит из жирных алькогольфталатов (90%) и свободных спиртов (C<sub>12</sub>—C<sub>20</sub>). Температура плавления 34—37°C. Время полной деформации в пределах 15 мин.

**Имхаузен (Imhausen Н), или витепсол (Witepsol Н).** Импортная патентованная основа (ФРГ), представляющая собой триглицерид лауриновой кислоты с добавкой 1% моноглицеридов этой же кислоты. Температура плавления 33,5—35,5°C. Время полной деформации суппозиторий в пределах 15 мин.

**Парафин.** Из углеводородных основ в составе суппозиторий в качестве тугоплавкого («уплотняющего») компонента может использоваться парафин.

#### Подбор основ-сплавов и определение времени полной деформации суппозиторий

При составлении композиции основы на заводах исходят из того, что она должна иметь определенную температуру плавления и обладать оптимальными структурно-механическими свойствами. Необходимую температуру плавления сплавов предварительно приблизительно устанавливают по специальной формуле, предложенной Московским маргариновым заводом.

Температуру плавления суппозиторий определяют по методу ГФХ, причем пробирку, в которую погружают капилляры, заполняют водой.

Кроме необходимой температуры плавления, основа для свечей и шариков должна также обладать соответствующими механическими свойствами. Судить о них можно по времени полной деформации свечи, приготовленной из испытуемой массы или основы, определяемом при температуре 37°C.

Определение времени полной деформации свечи производят в приборе Кривчинского (Польша), регламентированном ГФХ (рис. 187). Этот прибор состоит из стеклянной трубки 4 длиной 235 мм и диаметром 14,7 мм, сужающейся в нижней трети (диаметр сужения 5—6 мм, длина 15 мм). Трубка снизу закрыта резиновой пробкой 8. С помощью большой пробки трубку укрепляют в стеклянном кожухе 9, снабженном двумя отводящими трубками. Высота кожуха 235 мм, диаметр 50 мм. Внутри трубки помещается стеклянный стержень 2 длиной 180 мм и диаметром 9 мм, имеющий внизу расширение диаметром 14 мм. На стержне нанесена риска 1, совпадающая с верхним краем трубки после деформации свечи. Масса стержня 30 г. Внутри кожуха находится термометр 7. Прибор монтируется на штативе.

В кожух подают воду постоянной температуры (37°C). Наливают 15 мл воды в трубку так, чтобы часть ее ниже сужения была заполнена, и ждут 5 мин, в течение которых выравнивается температура всех частей прибора. Затем в трубку спускают суппозиторий 3 заостренным концом вниз, сверху на него помещают стержень и сразу включают секундомер. Отмечают время, в течение которого стержень погрузился до риски (нулевое деление). Это время принимают за время полной деформации, которое должно быть в пределах 3—15 мин. Стержень должен опускаться под действием только своей тяжести.

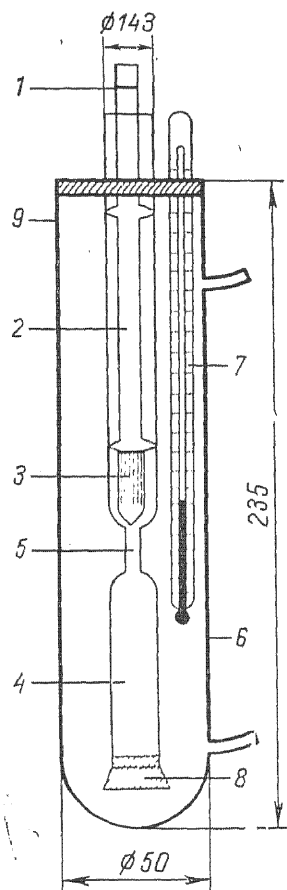


Рис. 187. Прибор для определения полной деформации свечей. Объяснение в тексте.

## Гидрофильные основы

**Желатино-глицериновые студни.** В состав этой основы по ГФХ входят: желатина 1 часть, глицерина 5 частей и воды 2 части. Содержание желатина в основе по прописи отечественной фармакопей 12,5%. В прописях фармакопей других стран оно варьирует в пределах от 10% (Франция) и до 20% (Венгрия). Массы с более высоким содержанием желатина обладают большой прочностью и упругостью. С уменьшением количества желатина увеличивается мягкость массы и она быстрее плавится. Повышение содержания глицерина предупреждает высыхание массы. Вследствие малой механической прочности желатино-глицериновые студни применяются в основном для приготовления вагинальных форм. Большим преимуществом этих основ является легкая всасываемость из них лекарственных веществ. Необходимо, однако, иметь в виду, что введение в желатино-глицериновые студни электролитов (солей) влечет за собой их синерезис. Кислоты и щелочи также разжижают желатиновые массы (пентизация геля).

**Мыльно-глицериновые студни.** Находят применение при приготовлении суппозитория, назначаемых в качестве слабительных средств<sup>1</sup>. Прописи этих масс столь же разнообразны, как и глицерин-желатиновых.

По ГФХ суппозиторную основу готовят следующим образом. В 60 г глицерина растворяют 2,6 г кристаллического натрия карбоната при нагревании на водяной бане, после чего понемногу прибавляют 5 г стеариновой кислоты. После выделения углекислого газа и исчезновения пены массу разливают в формы с таким расчетом, чтобы каждая свеча содержала 3 г глицерина. Исходя из натрия карбоната и стеариновой кислоты, получают основы и по прописям Австрийской и Польской фармакопей. По фармакопеям других стран (США, Венгрии и Голландии) основы получают путем сплавления готового медицинского мыла с глицерином. Получение основ непосредственно из медицинского мыла несравненно проще. Поскольку медицинское мыло в своей основной массе состоит из стеарата и пальмитата натрия, с глицерином получают достаточно плотные глицерогели.

Свечи, приготовленные на базе твердых мыл, необходимо рассматривать как пропитанные связно-дисперсные системы.

**Полиэтиленоксидные основы.** Известно, что консистенция полиэтиленоксидов зависит от степени их полимеризации. Наряду с мягкими вязкими массами, пригодными в качестве мазевых основ, могут быть синтезированы также полиэтиленоксиды плотной «суппозиторной» консистенции. В зарубежной фармацевтической практике известностью пользуются полиэтиленоксидные основы: постонал (ГДР и ФРГ), карбовоск (США), скурол (Франция). В СССР аналогичная суппозиторная основа предложена М. Х. Глузманом и Б. И. Дашевской (ХНИХФИ); она близка к немецкому постоналу.

По ГФХ проверяют растворимость суппозиториев на гидрофильных основах. Для этого на дно конической колбы емкостью 100 мл помещают суппозиторий и заливают 50 мл воды температуры 37°C. Суппозиторий должен полностью раствориться в течение 60 мин.

### суппозитории в аптечном производстве

#### Прописывание суппозиториев

При выписывании свечей, шариков и палочек применяются два способа обозначения дозировки: 1) в рецепте (202а) обозначают общее

<sup>1</sup> Этот вид суппозиториев в старой фармацевтической литературе называется также мыльцами.

количество ингредиентов и указывают, на сколько отдельных доз или, иначе говоря, на какое число, например свечей, нужно разделить это общее количество:

186a. Rp. Extr. Belladonnae spissi 0,15

Tannini 2,0

Ol. Cacao q. s. ut f. suppositoria rectalia

N. 10

DS. Вводить в прямую кишку по 1 свече 2 раза в день

2) в рецепте обозначают количество ингредиентов для каждой свечи в отдельности и указывают, какое количество таких свечей (таких доз) нужно отпустить. Тогда рецепт примет следующий вид (2026).

186b. Rp. Extr. Belladonnae spissi 0,015

Tannini 0,2

Ol. Cacao q. s. ut f. suppositorium rectale

D. t. d. N. 10

S. Вводить в прямую кишку по 1 свече 2 раза в день

Необходимо помнить, что лекарственные вещества, в том числе ядовитые и сильнодействующие, всасываются слизистой оболочкой нижней части прямой кишки, причем поступают в кровяное русло, минуя печень (через геморроидальные вены непосредственно в нижнюю полую вену). По этой причине действие лекарственных веществ при ректальном введении проявляется интенсивнее, чем при пероральном. В связи с этим ГФХ обязывает проверять дозировку ядовитых и сильнодействующих веществ точно так же, как это делается при прописывании их для внутреннего применения.

### Суппозитории на гидрофобных основах

Приготовление свечей, шариков и палочек на жировой основе проходит две стадии: 1) приготовление массы; 2) формирование свечей, шариков и палочек. Формирование может быть осуществлено выкачиванием, выливанием и прессованием. В жировые свечи, шарики и палочки могут вводиться разнообразные лекарственные вещества. Порядок введения в основу зависит от их свойств и прежде всего от растворимости.

**Вещества, растворимые в основе** (камфора, хлоралгидрат, фенол и др.). Эти вещества растворяют в части или во всем количестве расплавленной основы. Вопрос усложняется лишь в том случае, если эти вещества будут снижать температуру плавления жировой основы. Наиболее сильно снижают ее хлоралгидрат, камфора и фенол, при введении которых получаются эвтектические сплавы. В таких случаях неизбежно добавление веществ, повышающих температуру плавления массы (воск, парафин). Ввиду еще недостаточной изученности эвтектики в тройных сплавах (которые чаще всего встречаются на практике) необходимое количество уплотняющего (высокоплавкого) компонента устанавливают опытным путем.

**Вещества, нерастворимые в основе, но растворимые в воде** (соли алкалоидов, новокаин, этакридина лактат и др.). Такие вещества вводят в жировую основу в виде водного раствора, который должен быть эмульгирован (эмульсия типа В/М). В качестве эмульгатора обычно применяют ланолин, хотя для этой цели пригоден и цетиловый спирт. Необходимо стремиться к тому, чтобы количество раствора было минимальным. При значительных количествах жидкости приходится применять большие количества ланолина, что может повлечь за собой нежелательное размягчение массы. При попытке ввести водный раствор в жировую основу без эмульгатора (что принципиально возможно благодаря высокой вязкости ее) массы получают крошащимися. Та-

ким образом, ланолин в таких суппозиторных массах одновременно выполняет роль пластификатора, принимая, по-видимому, структуру тонких пленок, склеивающих твердые кристаллики жира.

Вместо воды растворителями иногда могут быть спирто-водно-глицериновая смесь и разбавленный спирт, если в них лекарственные вещества растворяются легче. Разумеется, растворы в этом случае могут быть истинными и коллоидными.

**Вещества, нерастворимые в основе и нерастворимые или очень трудно растворимые в воде** (препараты висмута, цинка окись и др.). Такие вещества вводят в виде тонкой суспензии. Это достигается путем тщательного растирания лекарственных веществ с натертой в крупный порошок основой или с частью расплавленной основы, после чего добавляют остальную ее часть. Последний способ, несомненно, целесообразнее, так как обеспечивает лучшее распределение порошковидного вещества в плотной основе.

#### Способ выкатывания

Способом выкатывания можно получить свечи, шарики и палочки, применяя только масло какао и его отечественные аналоги. Масло какао предварительно превращают в крупный порошок на мельнице-терке. Лучше порошок охладенное масло.

**Выкатывание свечей.** В рецепте прописаны вещества как растворимые в жирах (анестезин), так и водорастворимые (все остальные).

187. Rp. Extr. Belladonnae spissi 0,015  
Novocaini 0,015  
Anaesthesini 0,2  
Sol. Adrenalini hydrochloridi 1 : 1000 gtt. II  
Ol. Cacao q. s. ut f. suppos. D. t. d. N. 10  
S. По 1 свече 2 раза в день при болях в прямой кишке

В ступку накапывают 20 капель раствора адреналина гидрохлорида и в нем растворяют 0,15 г новокаина, после чего добавляют 0,3 мл (двойное количество) разжиженного спирто-водно-глицериновой смесью экстракта красавки. Полученную жидкость смешивают с 1—1,5 г ланолина, после чего тщательно с растертым в тонкий порошок анестезином, а затем с маслом какао в порошке и окончательно уминают до получения пластической массы. Далее массу переносят на стекло пилюльной машинки, где при помощи дощечки, обернутой пергаментной бумагой, из нее выкатывают ровную цилиндрическую палочку. Длина палочки должна быть равной такому количеству делений резака пилюльной машинки, которое кратно 10 (количеству свечей), например 20. Слегка нажимая на палочку резакон, наносят ряд отметок, по которым с помощью ножа палочку разрезают на 10 кусочков (через одно деление резака). Из полученных кусочков выкатывают шарики, из которых с помощью наклонно поставленной дощечки выкатывают конусообразные свечи. С равным успехом шарики могут быть раскатаны в цилиндрическое тело с заостренным концом (форма снаряда) или тела, напоминающие торпеду или сигару.

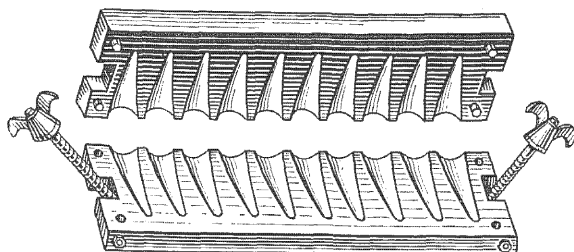
#### Выкатывание шариков.

188. Rp. Osarsoli 0,25  
Acidi borici 0,3  
Glucosi 0,5  
Ol. Cacao q. s. ut f. globulus vaginalis  
D. t. d. N. 10  
S. По 1 шарiku во влагалище на ночь

Осарсол (список А) очень мало растворим в воде. Растворимость борной кислоты также невысокая (1:25). В связи с этим все пропи-



Рис. 188. Форма для выливания свечей.



танные вещества вводят в основу в порошкообразном состоянии. Вначале их смешивают по принципу приготовления сложных порошков. Затем частями добавляют масло какао в порошок (до общей массы 40 г), тщательно замешивая массу. Далее из нее раскатывают стержень на 20 делений резака пилюльной машинки и делают насечки. Из каждого отрезка, равного двум делениям, формуют шарик, овуюлю или язычковый пессарий. Последний получается путем расплющивания конуса с тупой вершиной.

З. В. Гурвич предложил для получения глобуль пользоваться не пилюльной машинкой, а сконструированным им прибором, резак которого имеют желобки точно полусферической формы значительно шире (15 мм) и длиннее (15 см) желобков пилюльных резачков. Прибор рассчитан на глобули массой 2 г; в этом случае глобули сразу нарезают точно шаровидной формы. При большей массе шариков требуется дополнительная формовка, однако более быстрая, чем после разрезания на пилюльной машинке.

#### Выкатывание палочек.

189. Rp. Xeroformii 0,2  
Ol. Cacao 2,0  
M. Divide in partes aequales N. 4 ut  
fiant bacilli longitudine 4 cm  
S.

Ксероформ как вещество, нерастворимое ни в основе, ни в воде, растирают в ступке с приблизительно половинным количеством масла в порошке, после чего добавляют остаток основы. Готовую массу делят по массе на 4 равные части, из каждой порции выкатывают палочку длиной 4 см. Палочки должны быть одинаковой толщины по всей длине и с одной стороны заострены.

#### Способ выливания

Способом выливания готовят свечи, шарики и палочки, применяя любую основу. Выливание производят с помощью специальных металлических форм (рис. 188). Если входящие в состав свечей, шариков и палочек вещества растворяются в основе, то процесс приготовления сводится к выливанию расплавленной смеси в слегка подогретые формы и последующему охлаждению. Иначе обстоит дело в том случае, если вещества не смешиваются с основой и, будучи различной относительной плотности, в жидкой смеси могут разделиться, что повлечет за собой нарушение дозировки. Во избежание этого необходимо, чтобы: 1) консистенция расплавленной массы была достаточно густой (близкой к температуре застывания); 2) разливание произошло быстро; 3) форма охлаждалась незамедлительно.

#### Выливание свечей.

190. Rp. Platyphyllini hydrotartratis 0,003  
Butyrol 2,0  
M. f. suppos. D. t. d. N. 12  
S. По 1 свече в прямую кишку на ночь

В данном случае необходимо на водяной бане в фарфоровой чашечке расплавить 24 г бутирола и прибавить тритурацию платифиллина гидрохлорида (1:10) в количестве 0,36 г, помешивая смесь вместо стеклянной палочки термометром. Как только масса приобретет однородный вид и ее температура не будет превышать 40—42°C, ее быстро разливают в формы емкостью 2 мл, предварительно смазанные мыльным спиртом. Застывшие свечи вынимают из форм, подравнивая при необходимости с широкого конца. В разобранный пример лекарственного вещества было прописано в незначительном количестве. В этом случае можно пренебречь тем небольшим объемом, который оно само занимало в формах (объем их устанавливают по маслу какао). Если лекарственные вещества входят в основу в таких количествах, когда занимаемый ими объем значителен, не должно быть такого положения, когда суппозиторная масса останется в избытке или ее вдруг не хватает на заполнение требуемого количества форм. При расчете необходимо точно знать соотношение между объемом, занимаемым прописанным лекарственным веществом, и маслом какао, иначе нельзя обеспечить точное дозирование. Этот расчет облегчается введением понятий «заместительный коэффициент» и «обратный коэффициент замещения».

Заместительным коэффициентом ( $E_{ж}$ ) называется количество лекарственного вещества, которое замещает 1 г жировой основы плотностью 0,95 (масло какао). Это означает, что данное лекарственное вещество занимает такой же объем, что и 1 г жировой основы.

Удобно пользоваться также обратным коэффициентом замещения ( $\frac{1}{E_{ж}}$ ), который означает количество жировой основы, которое замещает 1 г лекарственного вещества, т. е. это количество жировой основы занимает такой же объем, что и 1 г лекарственного вещества. В табл. 18 приведены  $E_{ж}$  и  $\frac{1}{E_{ж}}$  для некоторых лекарственных веществ.

Из таблицы следует, что 4,8 г висмута нитрата основного занимают такой же объем, как 1 г масла какао или другой жировой основы плотностью 0,95. Иначе говоря, 1 г висмута нитрата основного занимает такой же объем, как 0,21 г основы.

Разберем конкретный случай:

191. Rp. Dermatoli

Ichthyoli aa 3,0

Ol. Cacao q. s. ut f. suppos. N. 20

DS. По 1 свече в прямую кишку на ночь

Поскольку масса свечи не указана, необходимо взять формы, объем которых соответствует объему 3 г масла какао. Если, например, взять 54 г масла какао, то при розливе не хватит массы, так как 3 г дерматол и 3 г ихтиола занимают другой объем, чем 6 г масла какао. Пользуясь коэффициентом замещения, нетрудно подсчитать требуемое количество масла какао, установив соответствие объемов между маслом какао и лекарственными веществами.

	По заместительному коэффициенту	По обратному коэффи- циенту замещения
Дерматол:	2,6—1,0 3,0—x x = 1,15	1,0—0,40 3,0—x x = 1,20
Ихтиол:	1,0—1,0 3,0—x x = 2,73	1,0—0,91 3,0—x x = 2,73

Таблица 18

Коэффициенты замещения для некоторых лекарственных веществ

№ п/п	Лекарственное вещество	Е <sub>ж</sub>	$\frac{1}{E_{ж}}$
1	*Акрихин	1,59	0,63
2	*Амидопирин	1,15	0,87
3	*Анальгин	1,27	0,79
4	*Анестезин	1,33	0,75
5	*Антипирин	1,25	0,80
6	*Апилак	1,48	0,68
7	*Барбамил	1,81	0,55
8	*Барбитал	1,06	0,94
9	*Барбитал натрия	1,81	0,55
10	Висмута нитрат основной	4,8	0,21
11	*Глюкоза	1,23	0,81
12	Дерматол	2,6	0,38
13	*Железа лактат	1,59	0,63
14	Ихтиол	1,1	0,91
15	*Кальция глюконат	2,01	0,50
16	*Кальция лактат	1,53	0,65
17	*Камфора	0,98	1,02
18	Квасцы алюминийево-кальевые	1,8	0,56
19	*Кислота аскорбиновая	1,73	0,58
20	Кислота борная	1,6	0,625
21	*Кислота виннокаменная	1,03	0,97
22	*Кислота лимонная	1,27	0,79
23	Кокаина гидрохлорид	1,18	0,85
24	Ксероформ	4,8	0,63
25	*Левомицетин	1,59	0,63
26	*Листья наперстянки (порошок)	1,81	0,55
27	Масло касторовое	1,0	1,0
28	*Ментол	1,09	0,92
29	*Морфина гидрохлорид	1,18	0,85
30	Натрия бромид	2,22	0,45
31	*Натрия гидрокарбонат	2,12	0,47
32	*Новокаин	1,40	0,71
33	Опий в порошке	1,3	0,77
34	*Осарсол	1,45	0,69
35	*Папаверина гидрохлорид	1,59	0,63
36	Парафин	1,0	1,0
37	Протаргол	1,4	0,71
38	Резорцин	1,41	0,71
39	* Сера осажденная	1,41	0,71
40	Сульфатназол	1,61	0,62
41	Таннин	0,9	1,1
42	*Теofilлин	1,23	0,81
43	*Фенобарбитал	1,4	0,71
44	Фенол	1,1	0,91
45	Фуразолидон	1,81	0,55
46	Хинина гидрохлорид	1,2	0,83
47	*Хинозол	1,36	0,74
48	Хлоралгидрат	1,5	0,67
49	Цинка окись	4,0	0,25
50	Цинка сульфат	2,0	0,5
51	Эуфиллин	1,25	0,80

Примечания. 1. Для веществ, отмеченных звездочкой, коэффициенты установлены экспериментально на кафедре технологии лекарств Пятигорского фармацевтического института. Остальные данные заимствованы из зарубежной литературы.

2. Для веществ с коэффициентом Е<sub>ж</sub> менее 1,1 расчеты по замещению нецелесообразны.

Таким образом, масла какао необходимо взять  $60,0 - (1,15 + 2,73) = 56,12$  г.

В фарфоровой чашке расплавляют немного основы и готовят суспензию с дерматолом, затем примешивают ихтиол и остальное ко-

личество масла какао. Полученную смесь быстро разливают по 20 формам.

#### **Выливание шариков.**

192. Rp. Chinini hydrochloridi 0,2  
Acidi borici 0,2  
Acidi citrici 0,02  
Butyrol 3,0  
M. f. globulus vaginalis D. t. d. N. 10  
S.

По таблице находят, что 2 г хинина гидрохлорида соответствуют  $2,0 \cdot 0,84 = 1,68$  г бутирола, а 3 г борной кислоты —  $3,0 \cdot 0,625 = 1,87$  г бутирола по объему. Таким образом, бутирола взять  $30 - (1,68 + 1,87 + 0,02) = 26,43$  г. Вначале готовят смесь тонко измельченных порошков, затем — однородную суспензию в растопленной основе, которую при оптимальной вязкости разливают в 3-граммовые формы.

#### **Выливание палочек.**

193. Rp. Zinci sulfatis 0,2  
Ol. Cacao q. s. u. f. bacillus  
longitudine 10 cm diametro 4 mm  
S. По 1 палочке в день в мочеиспускательный канал

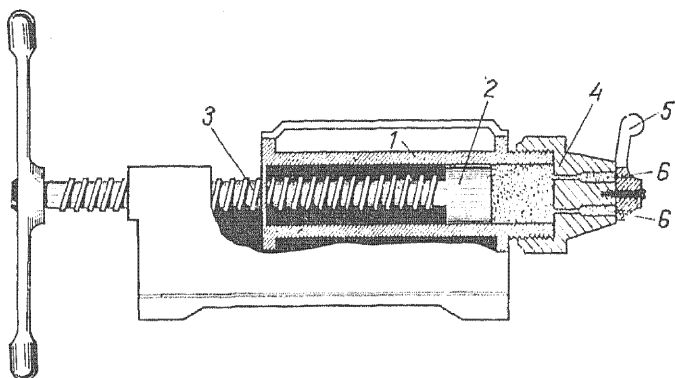
В рецепте врач указал длину, диаметр и количество палочек. Нужно количество суппозиторной основы нетрудно подсчитать, если знать, что палочки длиной 10 см и толщиной 4 мм требуют 1,21 г масла какао (по справочной таблице). По данному рецепту следовало бы взять масла какао  $6 \cdot 1,21 = 7,26$  г. Однако нужно учесть, что 1,2 г цинка сульфата занимают объем, соответствующий  $1,2 \cdot 0,5 = 0,6$  г масла какао. Таким образом, чтобы не было излишка массы, масла какао нужно взять 6,66 г. Приготавливают тонкую суспензию сульфата цинка в расплавленной основе и разливают в формы, каналы которых имеют длину 10 см и поперечник 4 мм. Формы перед наполнением должны быть обязательно нагреты (до  $50^{\circ}\text{C}$ ), иначе возможно застывание массы в верхних участках каналов.

#### **Способ прессования**

В аптечных условиях способ прессования применяется для получения цилиндрических свечей (в форме снаряда и палочек). Свечи получают в приборе, состоящем из массивного медного цилиндра 1, поршня 2,двигающегося при помощи винта 3, матрицы 4 на три формы-свечи и упора. Принцип работы пресса показан на рис. 189. Суппозиторная масса, помещенная в цилиндр, поршнем через каналы под давлением подается в полости матрицы. После их заполнения, что определяют по вращению винта поршня, открывается упор 5 и отпрессованные свечи 6 выталкиваются из пресса. Как и при выливании суппозиторов в формы, при прессовании производят расчеты, связанные с разными объемами, занимаемыми основными и лекарственными веществами.

Для получения палочек методом прессования имеется прибор, также состоящий из цилиндра, поршня с винтом и набором матриц с отверстиями разного размера. Суппозиторная масса выдавливается из отверстия в виде длинного стержня определенной толщины. Далее стержень разрезается на нужное количество отрезков-палочек, один конец которых потом заостряется. Нужно количество основы находят

Рис. 189. Суппозиторный пресс. Объяснение в тексте.



по справочной таблице, как в предыдущем случае, или рассчитывают по следующей формуле:

$$x = \pi r^2 \cdot 1,0,95n = \pi \left( \frac{d}{2} \right)^2 \cdot 1,0,95n = \frac{\pi d^2}{4} \cdot 1,0,95n = 0,785d^2 \cdot 1,0,95n,$$

где  $d$  — диаметр палочки (см);  $n$  — число палочек;  $l$  — длина палочки (см); 0,95 — плотность основы.

Разберем конкретный случай:

194. Rp. Aethacridini lactatis 0,01  
Ol. Cacao q. s. ut f. bacillus urethralis  
longitudine 3 cm et crassitudine 3 mm  
D. t. d. N. 10  
S. Палочки

Пользуясь справочной таблицей, находят, что на 10 палочек требуемой длины и толщины необходимо  $0,21 \cdot 10 = 2,1$  г масла какао. Примерно те же результаты получают, прибегая к расчету по формуле:  $x = 0,785 \cdot 0,3^2 \cdot 0,95 \cdot 10 = 2,02$  г масла какао. 0,1 г этакридина лактата растирают в ступке с 3—4 каплями воды и смешивают с маслом какао. Массу помещают в пресс с матричным отверстием 3 мм. Выдавленный стержень разделяют на 10 отрезков по 3 см каждый.

### Суппозитории на гидрофильных основах

На водорастворимых основах обычно готовят только свечи и шарики, причем первые — на мыльно-глицериновых основах, а вторые — на желатино-глицериновых. Готовые свечи и шарики представляют собой студни, сохраняющие приданную им форму при комнатной температуре, но плавящиеся при температуре тела. Приготавливают их исключительно методом выливания.

Лекарственные вещества, растворимые в воде или глицерине, растворяют в части воды или глицерина (требующихся по прописи основы) и затем примешивают к расплавленной готовой основе непосредственно перед розливом по формам. Что касается нерастворимых в воде и глицерине веществ, то их предварительно растирают с частью глицерина в тонкую суспензию, после чего примешивают к готовой расплавленной основе перед выливанием в формы.

195. Rp. Suppositorii Glycerini 3,0  
D. t. d. N. 6  
S. По 1 мыльцу в прямую кишку на ночь

В ГФХ приведены состав и порядок приготовления глицериновых, вернее мыльно-глицериновых, свечей. По рецепту 195 достаточны следующие количества: кристаллического натрия карбоната 0,9 г, глице-

рина 18 г, стеариновой кислоты 1,5 г. При выливании в формы, объем полостей которых соответствует 3 г масла какао, свечи получаются несколько большего веса, поскольку плотность мыльно-глицеринового геля около 1,2 г. Избыток массы необходимо срезать со стороны основания мыльца.

196. Rp. Ichthyoli

Acidi borici aa 0,25

Massae gelatinosae q. s. ut f. globulus vaginalis

D. t. d. N. 10

S. По 1 шарiku 2 раза в день

Желатино-глицериновые студни имеют плотность в среднем около 1,15 г. В связи с этим должны применяться и другие заместительные коэффициенты —  $E_1$ , которые легко выводятся из заместительных коэффициентов для жировой основы ( $E_{ж}$ ) путем умножения их на модуль перехода 0,826. Модуль перехода от жировой основы к глицерино-желатиновой равняется частному от деления плотности жировой основы на плотность глицерино-желатиновой основы:  $\frac{0,95}{1,15} = 0,826$ . По

рецепту 196  $E_r$  для ихтиола  $1,1 \cdot 0,826 = 0,91$ ,  $E_r$  для борной кислоты  $1,6 \cdot 0,826 = 1,32$ . Следовательно, 2,5 г ихтиола замещают  $\frac{2,5}{0,91} = 2,8$  г

желатино-глицериновой основы, а 2,5 г борной кислоты  $\frac{2,5}{1,32} = 1,9$  г желатино-глицериновой основы.

Если, предположим, форма дает свечи из желатино-глицериновой массы по 3,5 г, то основы следует взять  $35,0 - (2,8 + 1,9) = 30,3$  г. Ее готовят по фармакопее, исходя из 3,8 г желатины, 8 мл воды и 19 г глицерина. Борную кислоту вводят в готовую расплавленную основу в виде тончайшего порошка, после чего к суспензии примешивают ихтиол и тотчас разливают.

### Случаи несовместимых сочетаний лекарственных веществ в суппозиториях

Такие случаи редки, но все же имеют место.

197. Rp. Iodi 0,05

Kalii iodidi 0,1

Zinci oxydi 0,5

Ichthyoli 0,1

Buturi Cacao q. s.

M. f. suppos.

D. t. d. N. 10

S. Свечи

При взаимодействии йода с ихтиолом имеет место окислительно-восстановительная реакция, вследствие чего суппозиторная масса темнеет.

### Отпуск и хранение суппозитория

Жировые свечи и шарики завертывают в кусочки тонкой пергаментной бумаги, студневидные свечи — в кусочки вощеной или парафинированной бумаги. Шарики на желатино-глицериновой основе не завертывают, а помещают в гофрированные колпачки. Затем их укладывают в картонные коробки с гнездами для отдельных свечей и шариков. Палочки помещают между складками гофрированной бумаги, вложенной в картонную коробку, и сверху закрывают кусочком пергамента.

Суппозитории следует хранить в прохладном и сухом месте. Нужно иметь в виду, что жировые основы (особенно содержащие водные растворы) прогорают и оказывают раздражающее действие. Желатино-глицериновые массы легко плесневеют и заселяются микробами, чего, однако, можно избежать, добавляя в основы консервирующие вещества (например, нипагин).

## СУППОЗИТОРИИ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

### Технологическая схема производства свечей

В условиях заводского производства в СССР выпускаются свечи: «Анузол», «Анестезол», «Нео-анузол», «Бетиол», свечи с экстрактами красавки и опия, свечи с ихтиолом, левомицетином, синтомицином, эуфиллином, теофиллином, новокаином (табл. 19).

Приготовление свечей складывается из четырех стадий: 1) приготовление основы; 2) введение в основу лекарственных веществ; 3) формирование свечей; 4) фасовка и упаковка свечей.

**Приготовление основы.** В соответствии со схемой (рис. 190) отвешивают (1) все компоненты прописи. Затем в реактор 5 из нержавеющей стали емкостью 1000 л с паровой рубашкой и якорной мешалкой загружают парафин, предварительно пустив в рубашку реактора пар. В другой реактор 3 из бочек 3 перегружают гидрожир и расплавляют, пустив пар в рубашку реактора. После полного расплавления парафина в реакторе 5 с помощью насоса 4 перекачивают в него расплавленный гидрожир и сплав доводят до температуры 60—70°C. В последнюю очередь в реактор 5 загружают масло какао. При этом не следует повышать температуру жировой основы выше 70°C и допускать длительный подогрев ее, так как при этом возможен переход масла какао в устойчивую модификацию с повышенной температурой плавления, в результате чего температура плавления жировой основы будет на 2—3°C выше заданной. При таком порядке загрузки компонентов жировая основа получается с более постоянной температурой плавления. После расплавления масла какао включают мешалку и перемешивают жировую основу в течение 40 мин. После этого отбирают пробу для определения температуры плавления и времени деформации приготовленной основы. Если температура плавления основы больше или меньше заданной, ее исправляют путем добавления парафина или гидрожира, руководствуясь приведенной выше таблицей добавок. Добавляемый компонент вводят в подогретую до 60—70°C основу при включенной мешалке, так как в менее теплой основе возможна кристаллизация препарата, что приводит к неоднородности жировой основы.

Лекарственные вещества, вводимые в основу, оказывают на нее воздействие в отношении температуры плавления и механических свойств. Ряд веществ, растворимых в жирах (например, хлоралгидрат, фенол, камфора), понижают температуру плавления массы. Понижают температуру плавления также и водные и спиртовые растворы лекарственных веществ. В связи с этим для различных лекарственных веществ и их сочетаний требуются сплавы с разными соотношениями компонентов. Как видно из табл. 24, температуру плавления готовой основы в ряде случаев повышают до 40—41°C, учитывая, что после введения лекарственных веществ она понизится на 3—4°C. Лекарственные вещества, вводимые в виде тонких суспензий (например, синтомицин), почти не изменяют температуры плавления основы, в связи с чем в этих случаях нет необходимости готовить основы, плавящиеся выше 37°C.

Таблица 19

## Состав стандартных прописей свечей

Наименование свечей	Пропись	Количество, г	Состав основы, %			Температура плавления основы, °С	Время полной деформации, мин
			гидро-жир	парафин	масло какао		
«Анузол» (Supp. «Anusolum»)	Жирная основа	2,06	51	19	30	38—39	5—6
	Ксероформ	0,1					
	Экстракт красавки	0,02					
	Цинка сульфат	0,05					
	Глицерин	0,12					
«Анестезол» (Supp. «Anaesthesolum»)	Жировая основа	2,114	51	19	30	38—39	5—6
	Анестезин	0,05					
	Экстракт водяного перца	0,06					
	Цинка окись	0,016					
	Активированный уголь	0,01					
«Нео-Анузол» (Supp. «Neo-Anusolum»)	Жировая основа	2,012	50	20	30	39—40	6—7
	Висмута нитрат основной	0,075					
	Цинка окись	0,2					
	Танин	0,05					
	Резорцин	0,005					
«Бетиол» (Supp. «Bethiolum»)	Иод возогнаный	0,005	49	21	30	40—41	7—8
	Метиленовый синий	0,003					
	Жировая основа	1,185					
	Ихтиол	0,2					
	Экстракт красавки	0,015					
Свечи с ихтиолом (Supp. cum Ichthyolo)	Жировая основа	1,2	49	21	30	40—41	7—8
	Ихтиол	0,2					
Свечи с экстрактом опия (Supp. cum extracto Opii)	Жировая основа	1,39	50	20	30	39—40	6—7
	Экстракт опия	0,01					
	Фенол	0,0014					
Свечи с экстрактом красавки (Supp. cum extracto Belladonnae)	Жировая основа	1,385	50	20	30	39—40	6—7
	Экстракт красавки	0,015					
	Фенол	0,0014					
Свечи с теофиллином (Supp. cum Theophyllino)	Жировая основа	2,0	58	12	30	36—38	3—5
	Теофиллин	0,2					
Свечи с новокаином (Supp. cum Novocaino)	Жировая основа	1,3	58	12	30	36—38	3—5
	Новокаин	0,1					
Свечи с синтомицином (Supp. cum Synthomycino)	Жировая основа	1,2	58	12	30	36—38	3—5
	Синтомицин	0,25					
Свечи с левометицином (Supp. cum Laevomycetino)	Жировая основа	1,95	58	12	30	36—38	3—5
	Левометицин	1,10					
		0,1					
		0,25					
		0,5					

Приготовленную жировую основу пропускают через друк-фильтр 6, с помощью сжатого воздуха подают в реактор 7, где происходит уже приготовление суппозиторной массы. В качестве фильтрующего материала в друк-фильтре применяется латунная сетка (имеет в 1 см<sup>2</sup> 20×20 отверстий) или бельтинг-полотно.

**Введение в основу лекарственных веществ.** Лекарственные вещества, растворимые в воде, спирте или жире, вводят в жировую основу в виде растворов-концентратов. Растворение экстрактов и порошкообразных ингредиентов, входящих в состав свечей, производят в емкости 14. В большинстве случаев в качестве растворителя используют



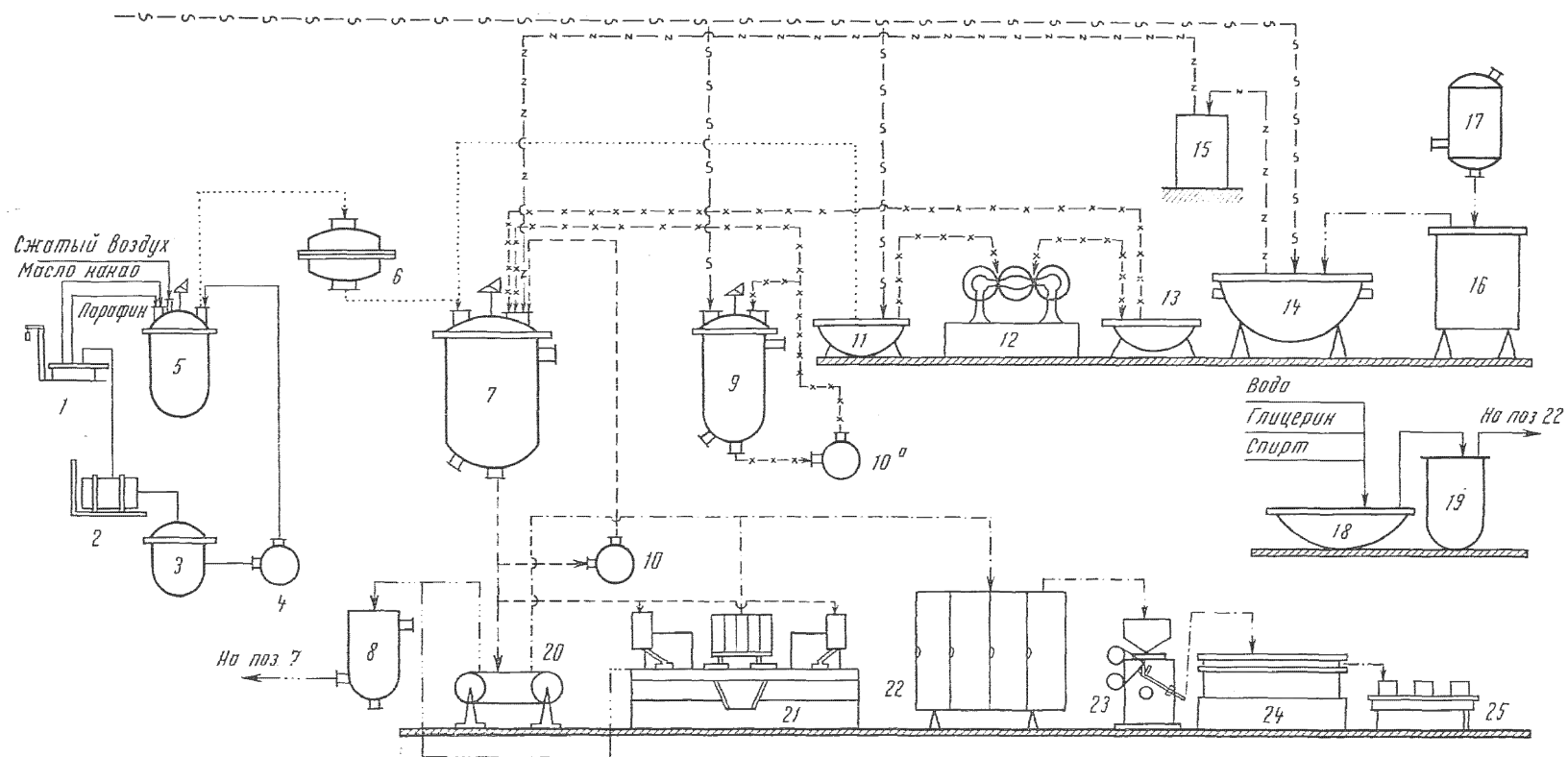
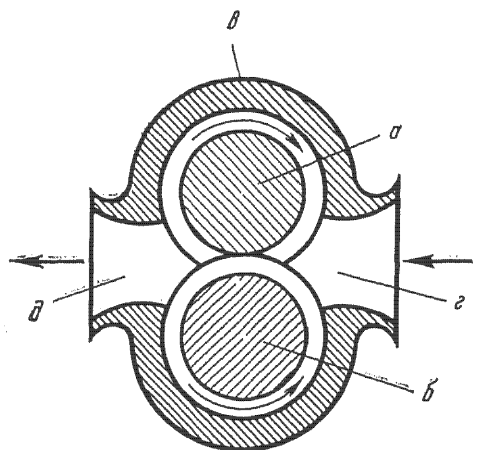


Рис. 190. Технологическая схема изготовления свечей. Объяснение в тексте.

- ..... Жировая основа
- S—S— Порошкообразные лекарственные вещества
- Z—Z— Растворы
- x—x— Концентраты
- Масса
- Свечи на различных стадиях упаковки
- Дистиллированная вода
- Отходы

Рис. 191. Ротационно-зубчатый насос (РЗ-3-а). Объяснение в тексте.



дистиллированную воду, получаемую в аппарате 17 и хранящуюся в сборнике 16. Растворы-концентраты фильтруют через бязевый мешок в специальной емкости 15, откуда они и подаются в реактор 7 для введения в основу. Для растворения ингредиентов используют различные технические приемы. Так, цинка сульфат растворяют в воде, нагретой до 45—48°C, в соотношении 1+0,5. Густой экстракт красавки также растворяют в воде, причем воды и экстракта берут равные

части. Для этого банки с густым экстрактом красавки нагревают на водяной бане до 55—60°C и разогретый экстракт сливают в емкость 14. Затем отмеривают дистиллированную воду, нагревают до 45—48°C и при помешивании выливают в емкость с экстрактом. После полного растворения экстракта раствор фильтруют и подают для смешения с жировой основой. Так же готовят раствор с экстрактом опия. Экстракт водяного перца смешивают с равным количеством 40% спирта, причем экстракт заранее подогревают до 55—60°C. Фенол, входящий в массы с экстрактом красавки и опия, вводят в растворе жировой основы при температуре 44°C в соотношении 1:2. Йод кристаллический вводят в виде 10% спиртового раствора.

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде или спирте, вводят в жировую основу в виде суспензий-концентратов. Эти концентраты можно готовить на трехвальцовой мазетерке 12. Для этого крупнокристаллические вещества измельчают в шаровой мельнице и просеивают через сита. Мелкие порошки (например, активированный уголь, висмута субнитрат) вводят без размола, при необходимости — после просеивания. Подготовленные порошки смешивают в котле 11 с равным или полуторным количеством основы, нагретой до 40—50°C и поступающей сюда из реактора через друк-фильтр 6. Полученную взвесь-концентрат (1:2 или 1:3) охлаждают и затем размалывают на трехвальцовке 12 с зазорами между вальцами 5—10 мкм. При необходимости размалывание повторяют несколько раз. После получения требуемой тонкости взвесь-концентрат поступает в приемник 13, а оттуда в реактор 7.

В настоящее время для суспензий-концентратов на Горьковском фармацевтическом заводе чаще пользуются ротационно-зубчатым насосом РЗ-3а (рис. 191). В корпусе насоса помещены две шестерни (а, б), которые находятся между собой в зацеплении и разделяют рабочую полость на две отдельные, сообщающиеся с наружной средой полости (г, д). Если полость г указанного насоса 10а соединить при помощи трубопровода с реактором 9, заполненным смесью основы и порошка, а шестерни насоса привести во вращение навстречу друг другу, то масса из реактора будет поступать в полость г, заполнять просветы между зубьями, порошок будет измельчаться, смешиваться с основой и переноситься из полости г в полость д, а отсюда снова в реактор 9 (полость г является всасывающей, а полость д — нагнетающей). Реактор 9 емкостью 100 л имеет паровую рубашку и снабжен якорной мешалкой. Загружаемая в него жировая основа имеет

температуру 45—48°C. В рубашку насоса 10а впускают пар и включают его. После включения насоса пуск пара прекращают. Включают мешалку реактора и небольшими порциями, постепенно вводят порошок. Пуском пара или воды в рубашку реактора температуру концентрата все время поддерживают в пределах 45—48°C. Размол в насосе продолжают 40—60 мин до получения требуемой тонкости концентрата, который затем подают в реактор 7 для приготовления суппозиторной массы. Само приготовление суппозиторной массы заключается в смешении ранее приготовленных растворов и суспензий-концентратов с жировой основой. Смешение производят в реакторе 7 емкостью 1000 л, имеющем рубашку и мощную турбомешалку.

Жировую основу перекачивают из реактора 5 через друк-фильтр 6 в реактор 7, включают мешалку и насос 10. Температуру жировой основы доводят до 45—48°C пуском пара или воды в рубашку реактора. Через верхний люк реактора тонкой струйкой загружают сначала растворы-концентраты, затем небольшими порциями суспензии-концентраты. Реактор 9 и насос 10, в которых происходило растирание суспензий-концентратов, «промыывают» жировой основой, взятой из общего количества, и сливают в реактор 7, где происходит задел массы. Во избежание оседания порошков через спускной кран реактора 7 по окончании загрузки концентратов сливают 30—40 кг массы и возвращают в реактор (через насос 10). Массу перемешивают в течение 45 мин и сдают на анализ, после чего приступают в формовке.

Разберем в качестве примера получение массы для свечей «Анузол». В реактор 7 с жировой основой (температура плавления 38—39°C, время деформации 5—6 мин), нагретой до 45—48°C, при включенных мешалках и насосе загружают приготовленные ранее в емкости 14 растворы экстракта красавки и цинка сульфат. Глицерин сливают из бутылей в эту же емкость, фильтруют через два слоя марли и загружают в реактор 7. После этого в реактор подают концентрат ксероформа из реактора 9. Массу перемешивают при включенной мешалке 45 мин и сдают на анализ.

**Формование и упаковка свечей с разделенными операциями отливки и упаковки.** В условиях фармацевтического завода формование свечей производится только способом выливания, который в настоящее время удалось значительно интенсифицировать. Выпускаются свечи двух размеров: № 1 и № 2. Свечи № 1 имеют массу от 1,2 до 1,5 г, длину 29 мм, диаметр 8 мм, а свечи № 2 — массу 2,3—2,5 г, длину 35 мм, диаметр 10 мм. Время деформации свечей должно быть не более 3—4 мин при 37°C.

Выливание свечей производят на автомате «Франко-Креспи» (Италия) (рис. 192). Основными частями автомата являются три синхронно вращающихся диска 1, 2. Два крайних диска имеют по 36 форм для формования свечей. Каждая форма состоит из двух разъемных пластин и имеет по 12 гнезд. Формы взаимозаменяемы и находятся в специальных дорожках. Охлаждение форм (до —15—18°C) в дорожках осуществляется с помощью холодильного устройства. Средний диск служит для приема охлажденных форм со свечами с последующим выталкиванием их в приемные ванны. Перед возвращением на дорожки на крайних дисках пустые формы смазывают спирто-глицериновым раствором. После этого повторяют цикл. Автомат имеет два приемных бачка 3 (по одному на каждый диск). Бачки снабжены паровым обогревом, устройством автоматической регулировки температуры и лопастными мешалками с числом оборотов от 70 до 600 в час. Автомат может работать на трех скоростях: продолжительность цикла при первой скорости 2 мин, при второй — 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> мин, при третьей — 3 мин.

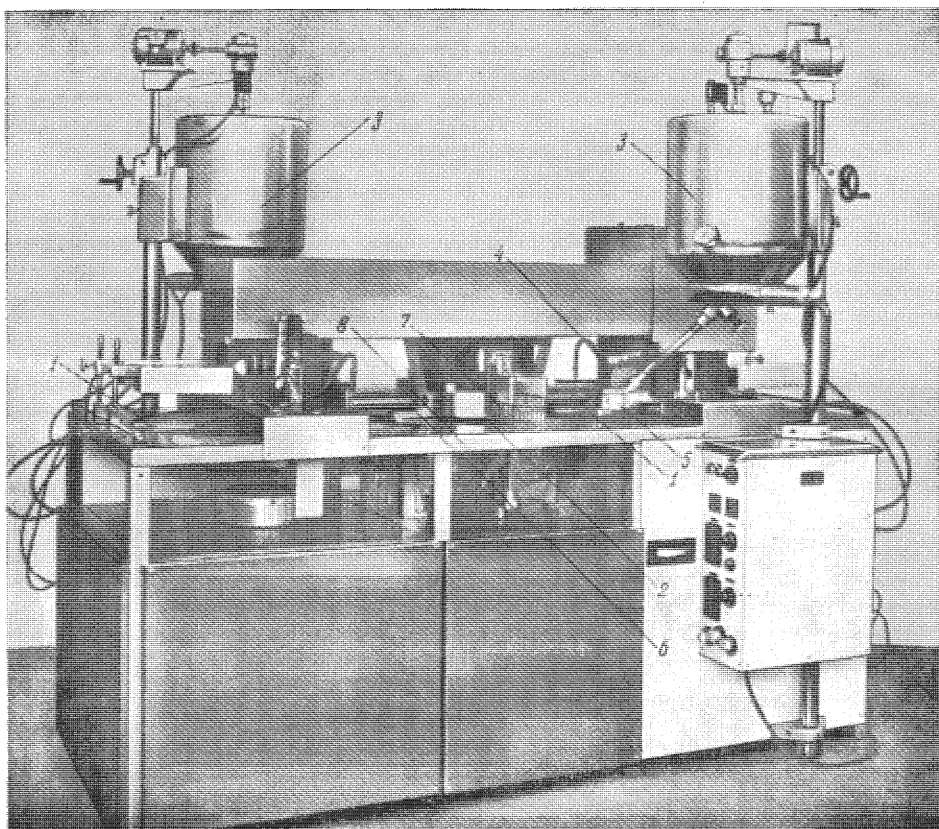


Рис. 192. Внешний вид автомата «Франко-Креспи» для выливания свечей. Объяснение в тексте.

При включении автомата из реактора 7 самотеком в бачки автомата 21 поступает расплавленная масса, имеющая температуру 48—50 °С. Из бачков с помощью насосов 4 поступает в приемники-дозаторы 5, число которых равно количеству гнезд в форме. Ходом вверх насосы всасывают массу в приемники-дозаторы, ходом вниз выталкивают ее в гнезда форм; происходит точное заполнение гнезд в формах. После заполнения форма продолжает движение вместе с дисками. Вращающиеся диски охлаждаются, масса в формах застывает. Излишек массы снимается подогретым ножом и направляется в реактор для разогрева, после чего снова поступает в реактор 7. Как только форма на диске пройдет около  $\frac{5}{16}$  оборота, с крайнего диска с помощью специального захвата 6 она подается на средний диск 2. На среднем диске форма раскрывается, свечи выталкиваются в приемные ванны специальными выталкивателями 7 и попадают в лоток 8. Отсюда свечи идут на просушивание в сушильные шкафы 22 на 2 ч для обдувания воздухом при температуре 10—15 °С. Пустая форма смазывается спиртовым раствором глицерина и занимает место на дорожке крайнего диска, где снова заполняется массой. Такой путь совершают поочередно все 72 формы обоих крайних дисков. Растворы для смазывания приготовляют в чаше 18, а хранят в плотно закрывающемся бачке 19. Приготовление ведут по одной из следующих прописей: № 1 — спирта этилового 96% 57,1%, глицерина 15,2% и воды 27,7%; № 2 — спирта изопропилового 56%, глицерина 16,5% и воды 27,5%.

При ручном способе формование свечей производят заливкой в форму расплавленной массы, поступающей через нижний спускной кран реактора 7. Для этого на конец штуцера ввертывают специальный патрубок особой формы с узкой щелью и надевают на него колпачок из латунной сетки. Сетка должна иметь на 1 см<sup>2</sup> 50 отверстий. Формование производят при помощи дюралюминиевых разъемных форм, состоящих из монтирующихся из отдельных пластин и имеющих по 100 гнезд для свечей. При формовании свечей массой до 1,5 г применяют форму № 1 с диаметром гнезда  $8 \pm 0,2$  мм и высотой гнезда  $2,9 \pm 0,3$  см. При формовании свечей массой до 2,5 г применяют форму № 2 с диаметром гнезда  $10 \pm 0,2$  мм и высотой гнезда  $3,5 \pm 0,3$  см. Формование производят на ленточном транспортере 20, воздух в котором с помощью рассола, поступающего по трубам и в калорифер вентиляционной установки, охлаждается до 5—8°C.

Перед наполнением массой формы охлаждают в транспортере в течение 12 мин, затем гнезда форм промывают мыльной водой или мыльным спиртом. Для удаления из гнезд мыльной воды формы опрокидывают на 2—3 мин гнездами вниз, затем одну за другой подставляют под штуцер реактора и наполняют массой. Масса в реакторе 7 должна постоянно перемешиваться мешалкой и насосом 10 и иметь температуру 45—48°C. При повышении температуры вязкость массы уменьшается и свечи получаются очень плотные, с завышенной массой.

При пониженной температуре вязкость массы повышается и свечи получаются неплотные, с воздушными полостями и заниженной массой.

Залитые формы ставят для застывания на лоток на 2—3 мин, затем деревянным или пластмассовым ножом снимают с поверхности форм излишне налитый слой массы, после чего формы ставят для охлаждения на движущуюся ленту транспортера. Снятые излишки массы собирают в реакторе 8 для разогрева, а затем подают их в реактор 7 и снова включают в производство. Время пребывания форм на транспортере 12 мин. Затем формы снимают с ленты, разбирают и готовые свечи вынимают на деревянные решетки, выстланные бумагой. Пустые формы собирают, ставят на обратную ленту транспортера, промывают мыльной водой и снова передают на наполнение.

Готовые свечи отбраковывают по внешнему виду и массе и сдают на анализ. Затем свечи помещают в сушильный шкаф 22 для обдувания воздухом при температуре 10—15°C в течение 2 ч. Готовые свечи, поступающие с автомата «Франко-Креспи» 21 или транспортера 20 через сушильный шкаф 22, упаковывают на оцеллофанующих полуавтоматах 23 по 5 шт. в ленту из термосклеивающегося целлофана шириной 50—55 мм (ФРГ).

Принцип действия полуавтомата (рис. 193) заключается в следующем. Находящиеся в приемнике 1 свечи вручную укладывают в ячейки вращающегося диска 3. При вращении диска свечи выталкиваются из его ячеек горизонтальным толкателем 3 во входное отверстие 4, образованное целлофановыми лентами 5 и 6. Эти ленты идут по двум направляющим и охватывают входное отверстие 4 с двух сторон. Дальше свечи проходят к свечному держателю 7, который удерживает их во время упаковки. Как только свечи принимаются держателем, пресующие штампы 8 покрывают и упаковывают свечи в целлофан. Затем свечи продвигаются в нарез, где происходит их отсекание по 5 штук в ленте с помощью отсекающего устройства 9. После отсекания группы свечей лента с ними идет через паз в обрезающее устройство 10.

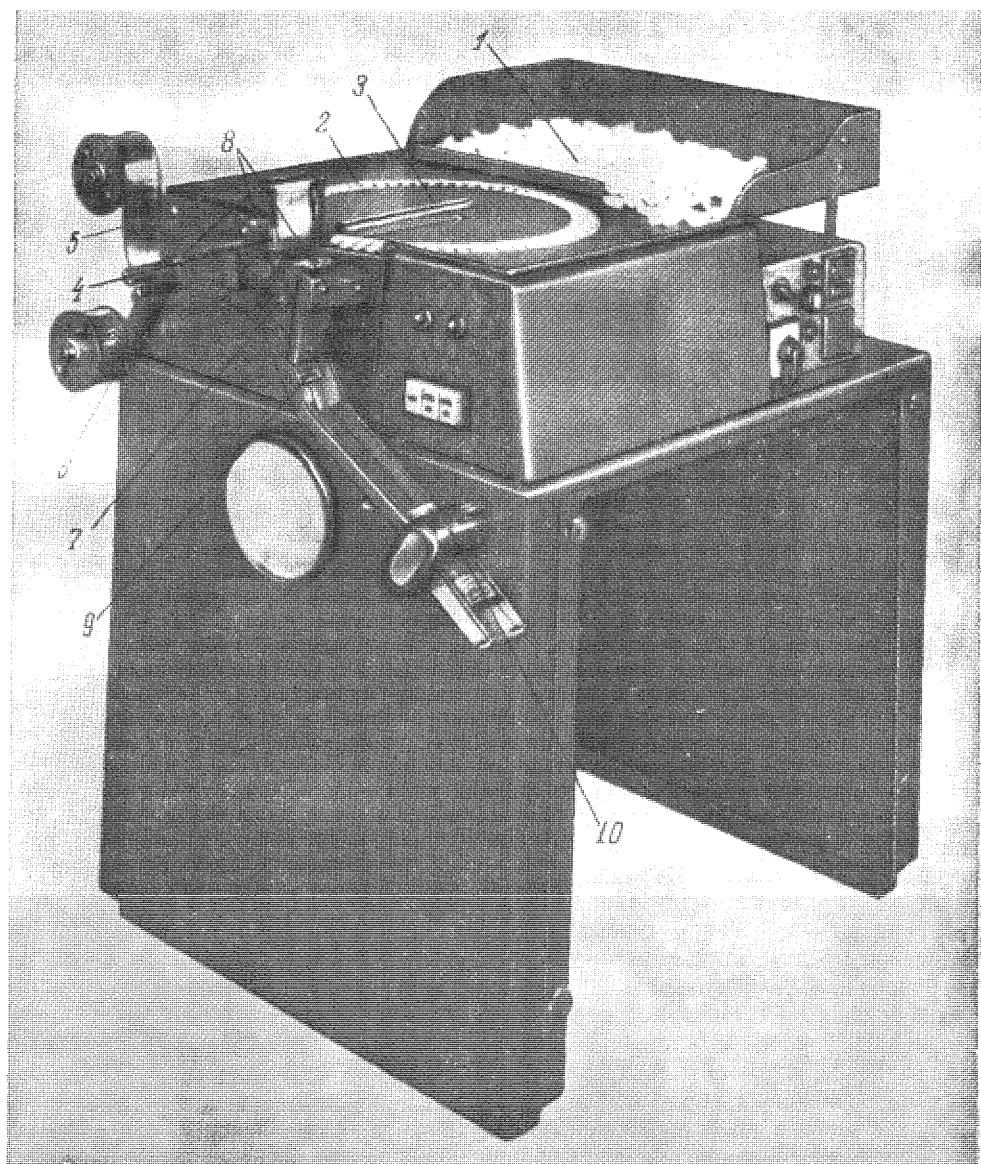


Рис. 193. Внешний вид автомата для упаковки свечей. Объяснение в тексте.

Там ленты с помощью резиновых губчатых роликов проталкиваются через вращающийся механизм, который подрезает оба края ленты со свечами.

Оцеллофаненные свечи после отбраковки поступают на укладочные автоматы. Автомат укладывает свечи по 10 шт. в картонные коробки, на которых цветной краской нанесены этикетки установленного образца. 30 000—50 000 коробок свечей, полученных из одной загрузки, составляют одну серию готовой продукции. Коробки завертывают по 50 шт. в бумажные пачки 25, укладывают по 5—8 пачек в фанерные ящики и маркируют. Хранят свечи в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 20°C.

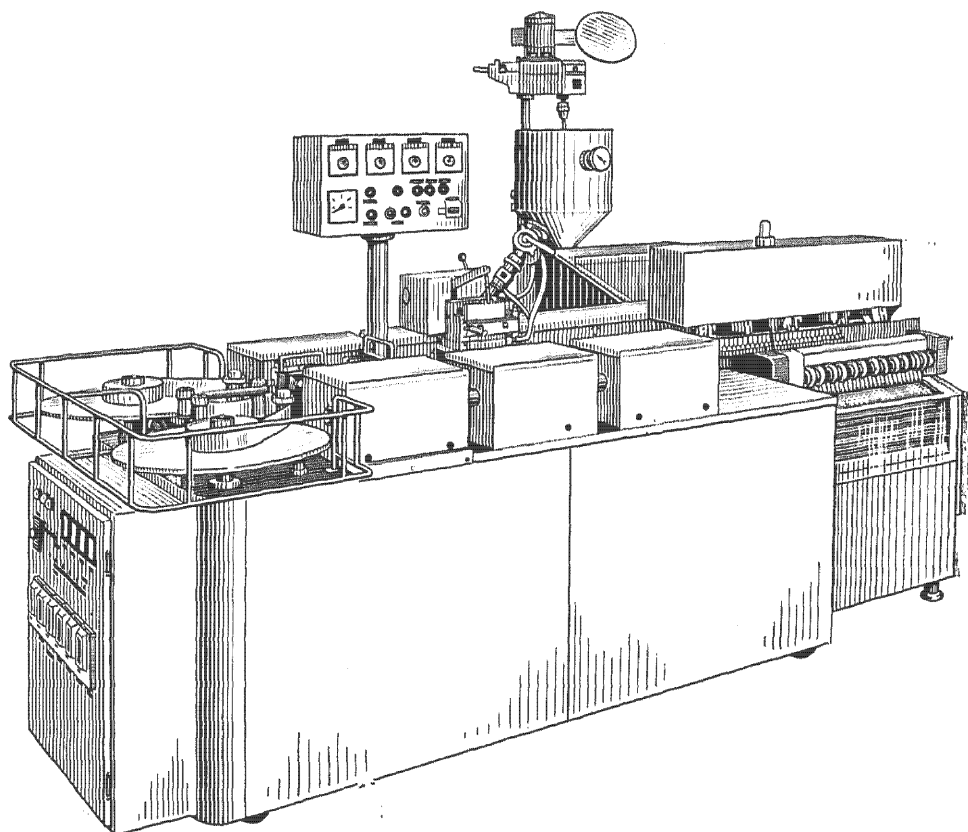


Рис. 194. Внешний вид автомата «Servac-200S» для выливания и упаковки свечей. Объяснение в тексте.

**Формование и упаковка свечей на полностью автоматизированной линии.** На химико-фармацевтическом заводе функционирует автоматизированная линия фирмы Хефлигер и Карг «Servac-200S» (ФРГ), обеспечивающая полную автоматизацию производства суппозитория. Внешний вид автомата «Servac-200S» приведен на рис. 194, а схема устройства — на рис. 195.

С двух рулонов (позиция 1) стягиваются по одной вертикально стоящей ленте алюминиевой фольги. Обе ленты сначала ведутся раздельно и в позиции 2, благодаря режущему инструменту, разрезаются в вертикальном направлении, чтобы сделать возможной безукоризненную формовку. Кроме того, благодаря разрезам облегчается последующее отрывание упаковочных суппозитория с полосы. В позиции 3 обе ленты формуются (чеканятся) в чашеобразные половины, которые в дальнейшем (позиция 4) соединяются в комплектную форму и в позиции 5 термосвариваются. При этом наверху каждой формы остается открытым наполнительное отверстие, через которое наполнительная игла (позиции 6, 7) вливает жидкую суппозиторную массу. Таким образом, сформированная из фольги упаковка одновременно служит литьевой формой. Наполнительная двустенная емкость 7 содержит примерно 30 л массы. Необходимая температура массы поддерживается постоянной посредством водяного обогрева при непрерывно работающей мешалке. Дозирование проводится при помощи точно работающего насоса. На следующей позиции (8) упаковка герметически закрывается и снабжается (позиция 9) между отдельно сваренными суппозиториями дополнительными поперечными ребрами жесткости

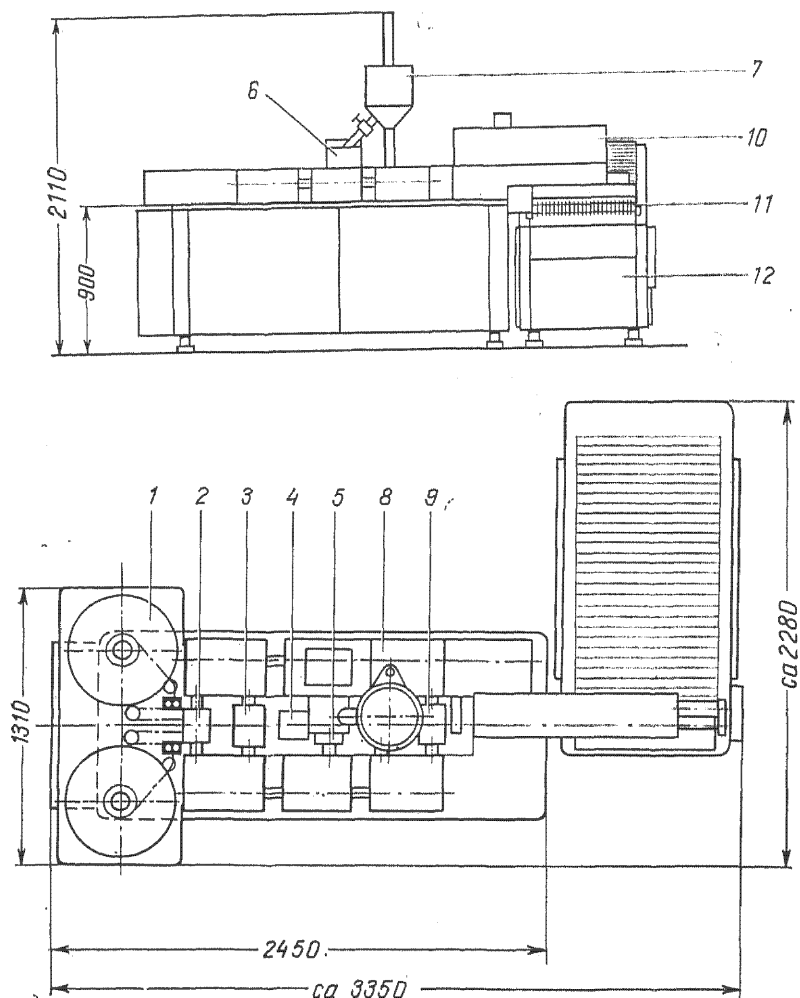


Рис. 195. Схема устройства автомата «Servac-200S». Объяснение в тексте.

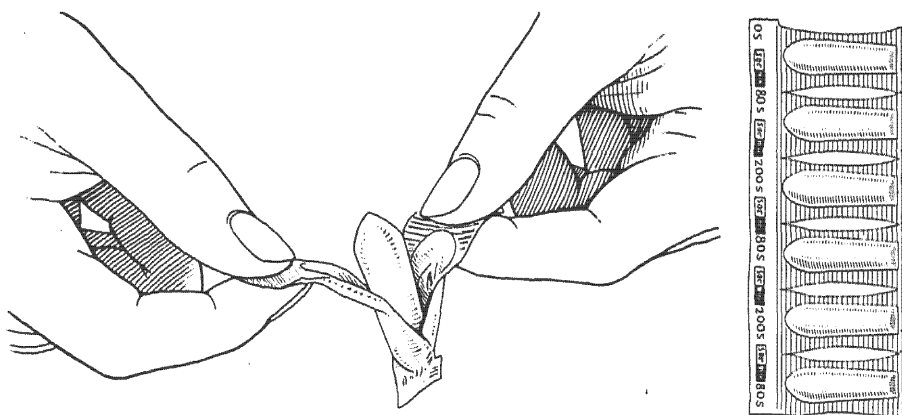


Рис. 196. Упаковка из 6 суппозиториев, полученная на автомате «Servac-200». Рядом образец вскрытой упаковки.



(холодное тиснение). Далее (позиции 10 и 11) от ленты нарезают полоски по определенному количеству суппозиториев (5, 6, 10). Отрезанная полоска поступает на охлаждающий участок (позиция 12), после пробега которого покидает как готовая упаковка (рис. 196). Наружная поверхность фольги (толщина 40 мкм) покрыта растянутой полипропиленовой пленкой (12,5 мк). Внутренняя сторона полирована под сваривание при нагреве либо наслоена полиэтиленом высокого давления массой 20 г/м<sup>2</sup>.

Производительность автомата 200—250 суппозиториев в минуту.

Изготовление шариков (пессариев)

Выпускаемым нашей промышленностью вагинальным шарикам в некоторых случаях придется форма пессариев с основанием в виде эллипса и высотой до 23 мм. Они имеют следующий состав (табл. 20).

Таблица 20

Состав стандартных прописей пессариев

Наименование пессариев	Пропись	Количество, г	Состав основы, %			Температура плавления основы, °С	Время полной деформации, мин
			гидро-жир	парафин	масло какао		
Контрацептин Т (пессарии) (Pessaria Contraceptivum Т)	Жировая основа	1,46	83	8	9	36—38	3—5
	Хингезол	0,03					
	Борная кислота	0,3					
Осарбон (шарики) (Globuli «Osarbo-pum»)	Танин	0,06					
	Жировая основа	2,0	60	10	30	35—36,5	2—3,5
	Осарсол	0,25					
Осарцид (шарики) (Globuli «Osarcidum»)	Глюкоза	0,3					
	Борная кислота	0,3					
	Жировая основа	2,0	60	10	30	35—36,5	2—3,5
	Осарсол	0,3					
	Глюкоза	0,2					
	Борная кислота	0,3					
Шарики с лютенурином (Globuli cum Lutenu-rino)	Стрептоцид	0,3					
	Жировая основа	1,2	58	12	30	36—38	3—5
	Лютенурин	0,003					

Приготовление пессариев протекает по схеме, аналогичной приготовлению свечей. Входящие в состав пессариев лекарственные препараты вводят в виде концентратов (растворов или суспензий), приготовляемых, как было указано при описании свечей. При приготовлении жировой основы для контрацептина Т вместо масла какао применяют саломас (разновидность гидрожира). В этом случае в расплавленный парафин сначала загружают саломас, затем перекачивают расплавленный гидрожир. Сплав доводят до 60°С, затем включают мешалку.

Особенности технологии некоторых прописей суппозиториев

**Суппозитории с хлоралгидратом.** Относятся к числу часто назначаемых лекарств (в качестве успокаивающего и снотворного средства). Известно, что жировые основы с хлоралгидратом образуют низкоплав-

кие эвтектики, что вносит некоторые ограничения в производство суппозитория с этим препаратом. Такие ограничения обуславливаются предельной концентрацией хлоралгидрата, при которой суппозиторная масса еще пригодна для формирования или прессования суппозитория.

Эти затруднения исключаются при использовании полиэтиленоксидов в качестве основ, поскольку возможно применение полимеров различного молекулярного веса. Для получения суппозитория с содержанием хлоралгидрата до 10% пригодны полимеры с молекулярной массой 1500, 2000 и 4000. При увеличении содержания хлоралгидрата до 20% пригоден только полимер с молекулярной массой 4000.

**Свечи «Апилак»** (Suppositoria «Apilacum»). Свечи с пчелиным ядом. Выпускаются в двух дозировках: 0,005 и 0,01 г лиофилизированного апилака. Для этого приходится вводить соответственно 0,0714 и 0,1428 г порошка нативного апилака. В качестве основ разрешается применять жировую основу (табл. 20), лазупол и ланолею основу в количестве 1,15—1,35 г.

**Палочки с димедолом** (Bacilli cum Dimedrolo) по 0,05 г. Приготавливаются на полиэтиленоксидной основе массой до 0,75 г. Основа состоит из сплава полиэтиленоксидов; с молекулярной массой 1500—95% и 4000—5%.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СУППОЗИТОРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Результаты исследований, проведенных во многих странах, дают основание считать суппозитории весьма перспективной лекарственной формой. Ниже мы остановимся на двух областях применения суппозитория, в которых можно ожидать наибольшего прогресса.

#### «Шипучие» суппозитории

«Шипучие» суппозитории, по-видимому, в недалеком будущем станут основной лекарственной формой при регулировании стула и лечении запоров. Возбуждение моторики кишечника двуокисью углерода, образующейся при деформации суппозитория в прямой кишке, несравнимо более безобидно, чем введение в суппозиториях лекарственных веществ, усиливающих перистальтику непосредственным раздражением механорецепторов прямой кишки.

За рубежом шипучие суппозитории готовят способом прессования. Отечественные ученые (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин и др.) разработали их технологию выливанием.

За рубежом в качестве газообразующих агентов используют такие обычные сочетания, как натрия гидрокарбонат+калия битартрат, натрия фосфат+натрия гидрокарбонат, и некоторые другие. Отечественные ученые в первых газометрических исследованиях «шипучих» суппозитория показали, что эти обычные газообразующие ингредиенты выделяют от 10 до 40 мл  $\text{CO}_2$ . Значительно большей газообразующей способностью обладают суппозитории, содержащие следующие сочетания (в 1 свече)

Лития карбонат	0,3 г	Лития карбонат	0,3 г
Кислота лимонная	0,1 »	Натрия карбонат	0,15 »
» фумаровая	0,2 »	Кислота лимонная	0,2 »
		Кислота фумаровая	0,25 г

#### Детские суппозитории

Установленная в конце прошлого века высокая всасывательная способность прямой кишки ребенка позволила к середине XX столетия осуществить серийный выпуск большой группы препаратов в виде различных детских ректальных лекарственных форм, охватывающих

препараты, принадлежащие к самым разнообразным фармакологическим группам. В виде суппозиториев детям успешно назначают препараты анальгетико-антипиретического и спазмолитического действия, ряд гормонов, витаминов и антибиотиков, сульфаниламиды, седативные, противоаллергические, диуретические и слабительные средства.

### **Суппозитории с витаминами**

Ректальные лекарственные формы приобретают особое назначение в свете данных о постоянном дефиците витаминов и плохой абсорбции витаминов, в частности группы В, и других биологически активных веществ в тонком кишечнике пожилых и старых людей и о возможности введения в ректальных лекарствах практически всех известных витаминов.

Прямая кишка является единственной областью в организме, в которой процессы абсорбции, активные сами по себе, могут быть интенсифицированы с помощью регулирования внешних условий: pH, поверхностного натяжения на границе слизистая оболочка — лекарство, скорости кровообращения в подслизистом слое с помощью специальных веществ и т. д.

Таким образом, с помощью суппозиториев открываются практические возможности для повышения эффективности витаминотерапии.

### **ПУТИ МОДЕРНИЗАЦИИ РЕКТАЛЬНЫХ И ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Опасность деформации свечей во время транспортировки и хранения (в особенности в странах с жарким климатом) породила мысль использования форм для выливания одновременно в качестве упаковки. Такие формы изготовляют из пластических материалов, но с настолько эластичными стенками, чтобы путем нажатия на них можно было вытолкнуть свечу (рис. 197). Формы могут быть и составными из 2—3 частей, из которых после открытия верхней или нижней части легко вынимается свеча. По сравнению с металлом пластический материал обладает значительно худшей теплопроводностью, поэтому масса в них застывает медленнее, но зато при хранении свечи не деформируются. Герметичность упаковки приближает состояние свечей к стерильному, что послужило основанием для некоторых зарубежных фирм называть свечи в такой упаковке «Suppo-steril».

В нашей стране модернизацией ректальных форм занимался И. С. Ажгихин. Им разработаны условия приготовления прессованных и двухслойных суппозиториев, а также ректальных капсул.

**Прессованные, или таблетированные, суппозитории.** Готовят из гранулированных порошков под высоким давлением так же, как таблетки, но используют матрицы и пуансоны соответствующей формы. Прессованные суппозитории для лучшего введения покрывают тонкой жировой оболочкой. Такие суппозитории обладают рядом преимуществ: они компактны, имеют большую механическую прочность, стойки при хранении, легко изготавливаются, их производство можно механизировать.

В качестве примера приводим пропись прессованного «шипучего» суппозитория: кислоты аскорбиновой 0,3 г, натрия гидрокарбоната 0,6 г, магния карбоната основного достаточное количество, магния стеарата 0,05 г, гидрогенизата хлопкового масла в спирто-эфирном растворе 0,33 г, крахмала 0,33 г. Пропись рассчитана на один суппозиторий массой 4,1 г.

**Двухслойные или двухсоставные, суппозитории.** Такие суппозитории готовят в тех случаях, когда лечение местных воспалительных процес-

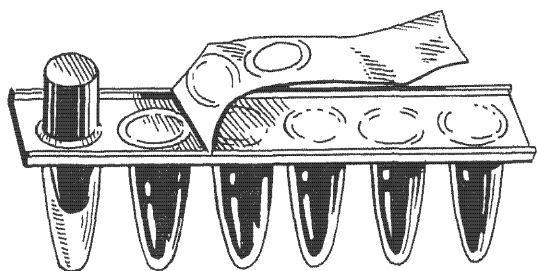


Рис. 197. Эластичная форма для выливания свечей.

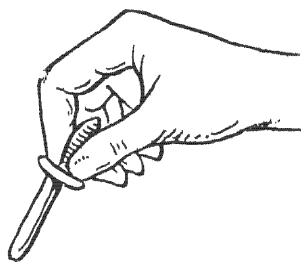


Рис. 198. Ректнола — ректальная пипетка.

сов необходимо сочетать с общим действием на организм. Оболочку готовят из основы с менее высокой температурой плавления; она содержит лекарственные вещества местного действия. В стержень вводят медикаменты общего действия на организм. Например, для оболочки можно использовать гидрогенизат говяжьего жира с 10% пропиленгликольмоностеарата (температура плавления  $35,2^{\circ}\text{C}$ ), а для стержня к тому же гидрогенизату добавляют 3% эмульгатора Т-2 и получают основу с температурой плавления  $36,3^{\circ}\text{C}$ . В оболочку можно ввести, например, анестезин с экстрактом красавки, а в стержень — витамин В<sub>15</sub>.

**Ректальные капсулы.** Представляют собой емкости, наполненные лекарственными веществами в виде порошков, суспензий, растворов, мазей и т. п. Сначала готовят вместилище — корпус капсул, а затем его заполняют и запаивают. Корпус может быть из жировой основы или желатиновый. Ректальные желатиновые капсулы имеют преимущество перед жировыми суппозиториями: они устойчивы в условиях повышенных температур, поверхность капсул при смачивании водой становится скользкой, что облегчает их введение, из них значительно быстрее освобождаются лекарственные вещества.

За рубежом выпускаются эластичные желатино-ректальные капсулы продолговато-каплевидной формы со слабым углубленным продольным швом. Через 5—10 мин после введения шов открывается и лекарственное вещество высвобождается из капсулы, хотя сама капсула растворяется позже.

Перспективно применение так называемых ректнол — ректальных пипеток (рис. 198). Они состоят из твердого наконечника (типа маленькой клизмы) и капсулы из эластичной пластмассы, в которой находится необходимая доза лекарства в жидком состоянии. При легком надавливании на капсулу ее содержимое выливается через отверстие в наконечнике. Ректальные пипетки имеют некоторые преимущества перед свечами прежде всего потому, что могут храниться длительное время без строгого соблюдения температурного режима. Кроме того, это более гигиеничная лекарственная форма. Лекарственные вещества, вводимые в данном случае в виде раствора, эмульсии или тонкой суспензии, будут оказывать более быстрое действие, чем при введении в форме свечей (которые дают эффект только после расплавления).

#### ГЛАВА 44

#### МЕДИЦИНСКИЕ КАРАНДАШИ (STYLI MEDICINALES)

Медицинские карандаши — твердая лекарственная форма, имеющая вид цилиндрических палочек, округло заостренных с одного конца, толщиной 4—8 мм и длиной до 10 см. Получаются они плавлением ка-

кой-либо соли, вылитой в специальную форму и застывшей в ней, или смешением лекарственных веществ с тестообразной или жировой основой и последующим выкатыванием в палочки, затвердевающие после высушивания (в случае гидрофильных основ). Форма карандашей придается ряду лекарственных веществ, оказывающих антисептическое или прижигающее действие (серебра нитрат, медный купорос, квасцы). В форме карандашей выпускаются некоторые обезболивающие и отвлекающие вещества (например, ментол), а также некоторые кровоостанавливающие средства (квасцы, хлорное железо).

### Плавленные карандаши

Плавлением солей получают карандаши по следующим прописям: **Карандаши квасцовые** (*Styli aluminii*). Содержат 0,6 г алюмокалиевых квасцов и 0,025 г глицерина.

**Карандаши кровоостанавливающие** (*Styli haemostatici*). Масса 1 и 10 г. Состав: квасцов алюмокалиевых 75 частей, алюминия сульфата 15 частей и железа хлорного 10 частей (рис. 199, а).

**Карандаши ляписные** (*Styli Argenti nitratis*). Масса 0,5—0,6 г. Состав: серебра нитрата 1 часть и калия нитрата 2 части (рис. 199, в).

В качестве наиболее простого примера может быть приведена методика получения квасцовых карандашей. Алюмокалиевые квасцы высыпают в фарфоровый сосуд и нагревают. При 95—100 °С квасцы расплавляются в собственной кристаллизационной воде, после чего к ним добавляют глицерин и быстро разливают в формы, предварительно смазанные вазелиновым маслом. Остывание массы длится 5—10 мин, затем формы развинчивают, карандаши вынимают, очищают от заусениц и излишков кристаллов. Далее их проверяют на чистоту и качество выливания и вставляют в пластмассовые пеналы.

При приготовлении ляписных карандашей вначале смешивают измельченные калия нитрат и серебра нитрат, затем к смеси добавляют 0,1% концентрированной азотной кислоты (для предупреждения восстановления серебра нитрата), после чего расплавляют в фарфоровом сосуде при 250—260 °С. Расплавленную массу быстро разливают в нагретые до 50—70 °С формы, предварительно протертые тальком. Масса карандаша 0,5—0,6 г. Отпускают в стеклянных трубках из оранжевого стекла. Карандаши, приготовленные из одного серебра нитрата, очень хрупки; сплавлением с нитратом калия достигается необходимая твердость палочек.

### Карандаши из гидрофильных масс

Из карандашей этого типа нашей промышленностью выпускаются:

**Купоросные карандаши** (*Styli Cupri sulfatis*). Масса 0,7—0,8 г. Состав: меди сульфата 98 частей и желатина 2 части. Массу для карандашей готовят смешиванием порошка меди сульфата с раствором 2 частей желатины в 18 частях воды. Полученную тестообразную массу формуют в карандаши выкатыванием. Полученные палочки разрезают на цилиндрики длиной 17—20 мм и сушат при температуре 20—25 °С в течение

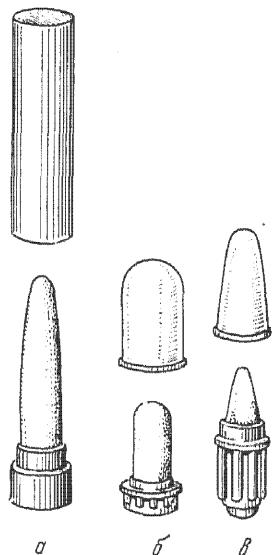


Рис. 199. Медицинские карандаши.

а — кровоостанавливающий; б — мигрексовый; в — ляписный.

15—20 ч. После сушки карандаши закругляют с одного конца обтачиванием и укрепляют в пеналах из пластмассы с помощью воскового жлея.

### Карандаши из жировых масс

**Карандаши ментоловые или мигреновые (Styli Mentholi).** Масса 5 и 10 г. Состав: ментола 1 часть и парафина 4 части. В котле с паровой рубашкой расплавляют парафин и, перемешивая, растворяют в нем ментол при температуре не выше 50—60°C. Еще горячим раствор процеживают через ткань и тотчас разливают по формам, установленным на льду. Гнезда заливают с некоторым избытком. Поверхность гнезд предварительно смазывают мыльным спиртом или глицерином для облегчения вынимания карандашей из формы. После остывания в течение 20—30 мин формы очищают от излишка массы и развинчивают. Извлеченные карандаши вставляют в пенал из пластмассы или заворачивают в фольгу и пергаментную бумагу и упаковывают в коробки по 10 шт. (рис. 199, б).

## ГЛАВА 45

### ПИЛЮЛИ (PILULAE)

#### ПИЛЮЛИ КАК ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Пилюли (лат. *pila* — мяч) — это дозированная лекарственная форма для внутреннего употребления. Они представляют собой тела шарообразной формы, выкатанные из пластической массы, в состав которой наряду с лекарственными средствами входят индифферентные вещества, составляющие основу пилюль. По фармакопее X издания масса пилюль может быть в пределах от 0,1 до 0,5 г (в IX издании указан также диаметр от 4 до 8 мм). В настоящее время удельный вес пилюль в рецептуре советских аптек не превышает 5%. Пилюли в значительной мере вытеснены таблетками, производство которых, будучи перенесено в заводские условия, достигло заметного совершенства. Однако пилюли не утратили значения удобной и ценной лекарственной формы, допускающей широкую индивидуализацию при прописывании лекарств. Основное преимущество пилюль заключается в том, что в пилюльной массе можно сочетать самые разнообразные лекарственные средства, причем часто такие, которые в другой лекарственной форме (например, в растворах) могут быть несовместимы. Далее в форме пилюль удается скрыть неприятный вкус и запах лекарственных средств, особенно если на пилюли будет наложена оболочка. Пилюли очень удобны для приема: круглая и ослизняющаяся во рту пилюля проглатывается значительно легче, чем таблетка равной массы. По точности дозирования лекарственных средств и портативности пилюли не уступают таблеткам. Что касается замедленности действия лекарственных средств в форме пилюль по сравнению с другими формами, то эта способность, обычно рассматриваемая как недостаток пилюль, теперь может оцениваться и использоваться иначе — как пролонгирующее свойство. Значение пилюль как лекарственной формы в настоящее время еще более повысилось, поскольку их приготовление в аптечных условиях удастся значительно ускорить путем использования принципа дражирования.

Все вещества, входящие в состав пилюль, по значению можно разделить на две группы: 1) лекарственные вещества; 2) вспомогательные вещества, введение которых в пилюльную массу вызывается необ-

ходимостью придания ей определенных свойств, а именно пластичности и способности (приготовленных из нее пилюль) распадаться в желудочно-кишечном тракте.

Напомним, что пластичностью называется свойство тел необратимо изменять свою форму под действием достаточно больших деформирующих сил, сопротивляясь деформации при действии малых сил. Применительно к пилюльной массе под пластичностью следует понимать способность ее легко принимать соответствующую форму, т. е. способность выкатываться в стержень, а затем в шарики. Приобретая пластичность, пилюльная масса должна в то же время иметь определенно выраженную упругость. Если пилюльная масса этим свойством не обладает, а имеет некоторую тенденцию к текучести (свойство, типичное для всяких жидкостей), то при лежании и хранении достаточно действия самых малых сил, чтобы изменить шаровидную форму пилюли. С другой стороны, если пилюльная масса приобретает чрезмерную упругость, т. е. теряет способность к пластическим деформациям, нельзя ни раскатать ее в стержни, ни приготовить из нее правильных круглых пилюль.

Под способностью пилюльной массы распадаться в желудочном (или кишечном) соке по ГФХ понимается способность выкатанных из нее пилюль распадаться в воде или 0,5% растворе хлористоводородной кислоты при 37°C (при легком покачивании колбочки 1—2 раза в секунду, без взбалтывания) в течение 1 ч, не обнаруживая твердого ядра. Указанные основные качества пилюльной массы достигаются подбором вспомогательных средств.

#### ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

##### Номенклатура

**Вода.** Служит для растворения основных средств, если они в ней растворимы. Кроме того, вода переводит способные набухать вещества в гели или клейкие золи и этим обеспечивает сцепление твердых составных частей пилюльной массы. Основное правило: стараться приготовить пилюльную массу в первую очередь при помощи воды. Другой растворитель и вещество, способствующее сцеплению твердых веществ, применяют только тогда, когда при помощи других веществ можно получить массу лучшего качества.

**Спирт.** Служит почти исключительно для обработки смолосодержащих пилюльных масс, поскольку смолы растворяются в спирте или набухают в нем. Следует иметь в виду, что в случае превышения предельного количества спирта пилюльная масса может сразу потерять пластические свойства и превратиться в вязкую жидкость.

**Глицерин.** Лучше воды пластифицирует некоторые пилюльные массы, содержащие много твердых веществ. Употребляется обычно в виде Aqua glycerinata (1+1 часть). Как гигроскопическое вещество способствует также замедлению высыхания массы.

**Сахар (свекловичный и молочный).** Свекловичный сахар применяется в виде простого сиропа, сахарной воды (равные части сиропа и воды), а также смеси сиропа, глицерина и воды (1+1+8 частей). Замедляет высыхание. Слишком большое количество сахара брать не следует, так как в этом случае пилюли будут недостаточно сухими. Может использоваться в виде пудры в качестве гидрофильного пластификатора. Молочный сахар не поглощает воду, но облегчает распадаемость пилюль. А. Ш. Хамзина (1961) рекомендует применять крахмально-сахарную композицию (*Amylum saccharatum*), состоящую из 1 части крахмала, 3 частей молочного сахара и 3 частей глюкозы.

**Мед.** Являясь концентрированным раствором фруктозы и глюкозы высокой вязкости, мед повышает пластичность пилюльной массы и как гигроскопическое вещество замедляет ее высыхание. Препятствует окислению закиси железа в случае приготовления пилюль с карбонатом железа. Желательно более широкое применение меда для приготовления пилюль.

**Декстрин.** Водные растворы декстрина обладают высокой вязкостью и большой склеивающей способностью. Благодаря этому с помощью декстрина можно получать хорошие пилюльные массы. Одновременно декстрин можно использовать как эмульгатор для эмульгирования жидких лекарственных веществ, не смешивающихся с водой.

**Камеди.** Аравийская и абрикосовая камеди образуют вязкие растворы. Лиофильные и склеивающие свойства их выражены еще больше, чем у декстрина. После высыхания камеди придают пилюльной массе значительную твердость. Благодаря сильной способности связывать воду они могут применяться в виде порошка для сильно размякших от воды масс. Обычно же камеди применяют в виде растворов (1+2 части), приготовляемых по мере надобности. Применяются так же, как эмульгаторы в пилюлях, содержащих жидкости, не смешивающиеся с водой. Вследствие ясно выраженных окисляющих свойств необходимо избегать использования гуммиарабика в пилюльных массах, содержащих опий и его алкалоиды, гваякол, апоморфин. Кроме того, нужно учитывать, что камеди удлиняют срок распадаемости пилюль.

**Альгиновая кислота.** Высокомолекулярное соединение, добываемое из морских водорослей (ламинарий). Образует высоковязкие растворы, хорошо пластифицирующие пилюльные массы.

**Солодковый экстракт.** Густой солодковый экстракт — высоковязкая гигроскопическая жидкость, хорошо пластифицирующая пилюльные массы и замедляющая одновременно их высыхание. Сухой солодковый экстракт является также хорошим пластифицирующим веществом, но требует добавления глицерина или глицериновой воды. Почти все лекарственные вещества (жидкие, густые и сухие) удастся превратить в пилюльные массы с помощью экстрактов солодки. Необходимо обязательно добавлять порошок корня, иначе пилюли плохо распадаются.

**Экстракты густые одуванчика и полыни.** Хорошие связывающие вещества, пригодные для многих пилюльных масс. Эти экстракты нужно рассматривать одновременно и как *adjuvans* (горечи).

**Растительные порошки.** Порошки солодкового корня, одуванчика и полыни всегда сопутствуют одноименным экстрактам. В состав пилюльных масс могут вводиться и другие растительные порошки, например алтейного корня. В отношении его нужно сказать что его нельзя применять вместе с гуммиарабиком или трагакантом, так как получаются твердые как камень пилюльные массы. Все растительные порошки содержат как растворимые или набухающие в воде вещества, так и нерастворимые твердые частицы растительных тканей, поэтому могут находиться как в жидкой, так и в твердой фазе пилюльной массы.

### **Шиповник и другие растительные порошки, богатые пектинами**

В плодах шиповника (мякоти) содержится много пектиновых веществ, которые в присутствии воды набухают и хорошо связывают входящие ингредиенты в пластическую и достаточно упругую пилюльную массу. По нашим данным, в равной степени для всех типов пилюль пригодны тонкие порошки сахарной свеклы и моркови.

**Мука пшеничная.** Большая способность к набуханию, обусловленная клейковиной, и высокая упругость дают возможность приготовить пилюли даже из трудно поддающихся обработке пилюльных масс.



**Крахмал (картофельный, пшеничный, маисовый).** Основное применение находит при изготовлении пилюль из экстрактов и высоковязких жидкостей. Входит в массу как твердая фаза. Поскольку при температуре тела крахмал заметно набухает, пилюли с ним будут легче распадаться. Крахмал хорошо сочетать с глюкозой и свекловичным сахаром.

**Глинистые минералы (бентонит, белая глина).** Отличаются способностью впитывать жидкости (воду, масло и пр.), действуют на массу как подсушивающее вещество, придавая пилюлям после высыхания большую твердость. Особенно пригодны в тех случаях, когда приготавливают пилюли из веществ, легко разлагающихся в присутствии органических веществ.

**Гидрат окиси алюминия.** Ценное вспомогательное средство при изготовлении пилюль, в состав которых входят такие вещества как  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$ .

С учетом их свойств и роли в пилюльной массе все перечисленные вспомогательные вещества можно разделить на следующие группы.

- |  |  |   |
|--|--|---|
| 1. Растворители и жидкие компоненты, поддерживающие необходимую влажность пилюль. Могут обладать слабыми связывающими свойствами | 2. Вещества, связывающие и эмульгирующие жидкости, склеивающие гидрофобные твердые частицы | 3. Порошкообразные вещества, уплотняющие массу до пластического состояния и понижающие упругость слишком упругих масс |
|--|--|---|

Вода	Абрикосовая и аравийская камеди	Растительные порошки
Спирт	Декстрин	Крахмал
Глицерин	Альгиновая кислота	Свекловичный сахар
Глицерин+вода	Экстракты солодки и другие растительные экстракты	Молочный сахар
Сахарный сироп	Мука	Крахмально-сахарные смеси
Сироп+вода	Шиповник в порошке	Бентонит
Сироп+глицерин+вода (1+1+8)		Белая глина
Мед		Гидрат окиси алюминия

Однако в этом делении есть определенные допуски, поскольку некоторые из вспомогательных веществ могут носить смешанный характер. Например, мука содержит сильно гидрофильную, способную набухать клейковину и одновременно слабо гидрофильный (при обыкновенной температуре) крахмал. Очевидно, последний будет выполнять роль уплотняющего вещества и одновременно снижать высокую упругость клейковины. В равной степени это относится и к растительным порошкам, поскольку они наряду с веществами, способными образовывать клейкие и вязкие растворы (пектины, слизи), содержат много нерастворимых и ненабухающих частиц (крахмал, частицы разных тканей), которые являются типичными пластификаторами.

### Общие указания по выбору вспомогательных веществ

Выбор вспомогательных веществ для получения хорошей пилюльной массы зависит от свойств основных (лекарственных) веществ и их количеств. Поясним это несколькими примерами.

**1. Основные твердые вещества нерастворимы или очень мало растворимы в воде или другом растворителе.** Возможны два варианта: 1) вещества прописаны в очень малых количествах (например, вещества списка А). Если эти вещества смешать с очень вязкой жидкостью (например, с густым экстрактом солодкового корня или аналогичным вспомогательным веществом), то вследствие малого количества твердой фазы формирующей массы не получится. К такой массе нужно обязательно добавить порошкообразное нерастворимое вещество; тем

самым массе будут приданы необходимые пластические свойства. Таким веществом могут быть растительные порошки (в случае экстрактов), крахмал, мука. Очень важно, чтобы этих вспомогательных веществ было введено оптимальное количество, иначе масса сразу потеряет пластичность, станет сухой, начнет крошиться; 2) основные вещества прописаны в значительных количествах. В этом случае обычно достаточно добавить оптимальное количество вязкой жидкости, чтобы получить пластичную пилюльную массу. Относительно вязкой жидкости предполагается, что она обладает одновременно и склеивающей способностью. Поскольку эти вязкие жидкости обладают резко выраженной способностью склеивать частицы, следует отметить, что чем резче выражена гидрофобность твердой фазы, тем большей склеивающей способностью должна обладать вязкая жидкость.

2. **Основные твердые вещества растворимы.** Важно растворить их в минимальном количестве воды (спирта, глицерина). Полученный раствор смешивают с вязкой жидкостью, которую затем уплотняют добавлением твердых веществ до пластического состояния. Другое дело, если для растворения лекарственных веществ в пилюльную массу приходится вводить значительное количество водной фазы. В этом случае добавляют связывающие воду (набухающие) гидрофильные вещества до получения высоковязкой массы, которой затем придают пластичность с помощью не набухающих твердых веществ.

3. **Основные вещества являются жидкостями, не смешивающимися с водой.** В этом случае необходимо предварительное эмульгирование этих жидкостей с помощью соответствующих эмульгаторов, с последующим уплотнением эмульсионного корпуса. Таким образом, основные (лекарственные) вещества находятся в пилюльной массе в виде либо суспензии, либо раствора, либо эмульсии.

Пилюльную массу следует рассматривать как пластическую массу, состоящую из двух фаз: 1) гидрофобной или малогидрофильной твердой фазы; 2) гидрофильной студневидной или высоковязкой жидкой фазы. Основные вещества могут находиться в любой из этих фаз.

Приготовление хорошей пилюльной массы связывается не только с приданием ей необходимой пластичности. Это свойство массы теряет ценность, если выкатанные из нее пилюли будут плохо распадаться в желудочно-кишечном тракте. Пилюли распадаются тем скорее, чем больше в них содержится растворимых, легко и быстро набухающих веществ. Количество гидрофобных веществ не должно превышать определенного оптимума, иначе это отразится на скорости распада пилюль. Несомненно, что на распадаемость пилюль влияет также скорость высыхания их. Пилюли будут безукоризненными тогда, когда они, медленно, теряют содержащуюся в них влагу и внутри не затвердевают. Очевидно, что и это свойство зависит от вспомогательных веществ.

#### ПРОПИСЫВАНИЕ ПИЛЮЛЬ

При прописывании пилюль обычно указывают только количества лекарственных веществ из расчета на все число прописанных пилюль. Количества вспомогательных веществ (рецепт 198) при этом совсем не обозначают или указывают в общей формулировке: *quantum satis* — столько необходимо (рецепт 198).

198a. Rp. *Acidi arsenicosi anhydrici* 0,03

*Ferri lactatis* 3,0

*M. (isce) (ut) f (iant) pil (ulae) N. 30*

DS. По 1 пилюле 3 раза в день

1986. Rp. Acidi arsenicosi anhydrici 0,03  
 Ferri lactalis 3,0  
 Massae pilularum q. s. ut f. pil. N. 30  
 DS. По 1 пилюле 3 раза в день
- 198в. Rp. Acidi arsenicosi anhydrici 0,001  
 Ferri lactalis 0,1  
 Constituentis q. s. ut f. (iat) pilula, Dtd N. 30  
 S. По 1 пилюле 3 раза в день
- 198г. Rp. Acidi arsenicosi anhydrici 0,03  
 Ferri lactalis 3,0  
 Extr. et pulv. rad. Taraxaci q. s. ut f. pil. N. 30  
 DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Рецепты с указанием количеств основных веществ на одну пилюлю встречаются редко (198в). Из приведенных рецептов видно, что выбор вспомогательных средств предоставляется фармацевту, кроме тех случаев, когда они оговорены врачом (198г). Количество вспомогательных веществ должно быть таково, чтобы пилюли получались массой не более 0,5 г. В приведенной для примера прописи это достигается очень легко, поскольку лекарственных веществ на 1 пилюлю приходится всего 0,101 г, а вспомогательных веществ обычно требуется не более 100% от количества лекарственных веществ. Если количество основных веществ значительно и получить пилюли в пределах 0,5 г невозможно, врач назначает двойное количество пилюль из этой массы и предлагает принимать по 2 пилюли одновременно.

#### ОБЩИЕ ПРИЕМЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПИЛЮЛЬ И АППАРАТУРА

Приготовление пилюль слагается из: 1) смешения ингредиентов; 2) получения пилюльной массы; 3) формовки пилюльного стержня; 4) разрезывания стержня; 5) формовки; 6) обсыпки или покрытия пилюль.

При приготовлении пилюль все твердые вещества превращают в мельчайший порошок и только тогда перемешивают до однородной массы. Порядок их смешения такой же, как при приготовлении сложных порошков. Если в состав пилюль входят ядовитые и сильнодействующие вещества, то их предварительно растворяют в воде или спирте. Смешение и замешивание пилюльной массы производят в ступках, лучше в стальных, хромированных. Они допускают любые усилия и пригодны для всех пилюльных масс, за исключением масс с солями ртути, меди, серебра и золота. Пилюльная масса должна представлять собой хорошо уминаемое тесто, отстающее от стенок ступки и пестика. Для снятия массы со стенок и пестика применяют тонкие шпатели.

Готовую пилюльную массу взвешивают, количество массы указывают в рецепте и переносят на пилюльную машинку (рис. 200). Пилюльная машинка состоит из доски, двух режущих поверхностей (резаков), деревянной дощечки для выкатывания стержня и ролика (кружка) для округления нарезанных пилюль. Резаки делают из нержавеющей стали, алюминия, пластмассы и применяют в зависимости от химических свойств ингредиентов, входящих в состав пилюльной массы. Доски должны быть из древесины твердых пород (бук, береза и т. п.) или заменяться матовым стеклом.

Приготовленную и взвешенную массу выкатывают в палочку такой длины, чтобы она уложилась точно между концами резака. Количество желобков на резак с обеих сторон по 30, но они разного размера. Если прописано более 30 пилюль, массу делят на две и более равные части и из каждой части выкатывают соответствующее количество пилюль.

Нарезанные пилюли закругляют при помощи ролика (кружка). Высота бортиков ролика должна соответствовать размеру пилюли. Гото-

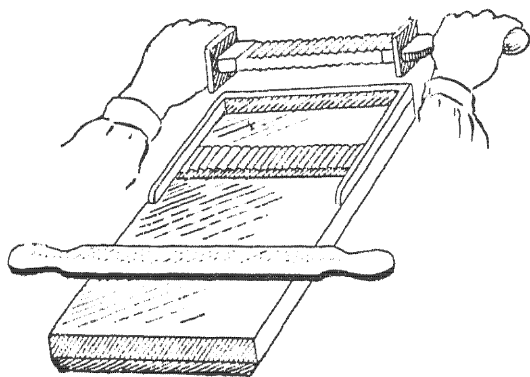


Рис. 200. Пиллюльная машинка.

вые пиллюли должны быть одинаковыми, круглыми, гладкими и при падении с высоты 10—15 см отскакивать от доски. В процессе приготовления пиллюль не следует прикасаться руками ни к пиллюльной массе, ни к стержню, ни к готовым пиллюлям. Пиллюльную палочку берут кусочком пергаментной бумаги, пиллюли обсыпают из совочка и т. д.

Для того чтобы пиллюли не сливались между собой, их обсыпают порошками. С этой целью применяют лycopодий, крахмал, молочный сахар, порошок солодкового корня и белую глину. Можно использовать ароматные порошки: коры корицы, фиалкового корня и т. д. Согласно указаниям ГФХ, готовые пиллюли обсыпают лycopодием или крахмалом, а пиллюли с окислителями (нитратом серебра или перманганатом калия) — белой глиной. Указание обсыпать пиллюли в рецепте обозначают следующими словами: *consperge* — обсыпать, *conspergantur* — пусть будут обсыпаны, *consperge Saccharo* (*Amylo, Lycopodio*) — обсыпать сахаром (крахмалом, лycopодием).

Пиллюли можно покрывать оболочками, но только по назначению врача. Для этого по указанию ГФХ применяют сахар или вещества, предохраняющие пиллюли от действия желудочного сока (фенилсалицилат, стеариновую кислоту).

**Покрывание пиллюль фенилсалицилатом.** Покрывание пиллюль фенилсалицилатом необходимо в том случае, если требуется, чтобы пиллюли распадались лишь в кишечнике. Покрывание проводится 20% раствором фенилсалицилата в эфире с добавлением 5% танина, чтобы оболочка была сплошной и однородной. Хорошо выкатанные и сухие снаружи пиллюли помещают в круглую коробочку с отверстиями в крышке, обливают 1—2 мл раствора (на 30 пиллюль) и вращают до улетучивания растворителя. Эту операцию проводят 2—3 раза, пока масса слоя фенилсалицилата не достигнет примерно 0,02 г.

**Покрывание пиллюль стеариновой кислотой.** Стеариновая кислота не растворима в желудке и кишечнике. Плавится она при температуре около 69°C. Следовательно, оболочка из стеариновой кислоты должна быть настолько тонка, чтобы перистальтика кишечника могла разрушить ее механически. Наносится эта оболочка из эфирного раствора.

**Покрывание пиллюль сахаром (дражирование).** Цель — скрыть неприятный вкус и запах лекарственных веществ. Применяют смесь из равных частей сахара и крахмала. В аптечной практике эту операцию проделывают следующим образом. Достаточно сухие пиллюли смачивают очень небольшим слоем раствора гуммиарабика или другой аналогичной камеди, катая их по тарелочке, смазанной слизью. Тотчас после этого влажные пиллюли помещают в шаровидную коробку, в которой находится смесь сахара с крахмалом, и оболочкаивают путем вращения. Эту операцию можно повторить несколько раз и нарастить оболочку любой толщины. Блеск оболочке придают путем последующего вращения в тальке.

Необходимость покрытия пиллюль оболочкой в рецепте обозначают словом *obduce* — покрывать. Например, *obduce salolo* — покрывать салолом.

# **Пилюли с нерастворимыми и труднорастворимыми веществами**

199. Rp. *Acidi arsenicosi anhydrici* 0,03  
*Phytini* 3,0  
*Massae pilularum* q. s. ut f. pil. N. 30  
 DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Мышьяковистый ингидрид растворим в 65 частях воды, фитин — почти нерастворим. Таким образом, твердую фазу пилюльной массы составляют сами лекарственные вещества. Жидкую фазу можно создать с помощью какого-нибудь растительного экстракта, например солодкового, однако все пилюли с мышьяком принято делать белыми («белые пилюли»). В связи с этим в качестве связывающего вещества будет уместно использовать пшеничную муку, а для смачивания — глицериновую воду или сахарный сироп. Поры ступки затирают небольшим количеством фитина, который затем тщательно смешивают с мышьяковистым ангидридом. Полученную смесь разбавляют остальным количеством фитина, увлажняют сиропом и уплотняют мукой, уминая до тех пор, пока не получится отстающая от ступки и лестика пластическая масса. Если масса мягковатая, можно добавить немного крахмала. Готовые пилюли обсыпают крахмалом.

Другой пример приготовления белых пилюль:

200. Rp. *Acidi arsenicosi anhydrici* 0,03  
*Bromcamphorae* 3,0  
*Calcii glycerophosphatis* 9,0  
*M. f. pil. albae* N. 60  
 DS. По 1 пилюле 3 раза в день

В таких пилюлях хорошим связывающим веществом может служить одно из лекарственных веществ — кальция глицерофосфат, который в присутствии небольшого количества смеси сахарного сиропа, глицерина и воды (1+1+8 частей) дает хорошую пластическую массу. В связи с этим к полученной по общим правилам смеси порошков прибавляют по каплям смачивающую жидкость до получения массы необходимой пластичности. Под конец рекомендуется добавлять немного крахмала, что улучшает распадеемость пилюль.

# **Пилюли с легкорастворимыми и расплывающимися веществами**

201. Rp. *Kalii iodidi* 6,0  
*Extr. Glycyrrhizae* q. s. ut f. pil. N. 60  
 DS. По 1 пилюле 2 раза в день

Для растворения калия йодида потребуется около 5 мл воды, что повлечет за собой увеличение размера пилюль, поэтому необходимо калия йодид превратить в мелкий порошок и смешать с 3—4 г густого экстракта солодкового корня. При этом калия йодид в значительной степени растворится во влаге экстракта. Однако из одного экстракта не получится надлежащей пилюльной массы, так как она будет очень тягуча. Ее уплотняют порошком солодкового корня, прибавляя его понемногу до получения массы соответствующей пластичности. В случае приготовления пилюль с калия йодидом с помощью пшеничной муки (и сиропа) необходимо, по нашим данным, добавлять гипосульфит в количестве 0,02 г йодида калия.

202. Rp. *Chlorali hydrati* 3,0  
*Extr. et pulv. rad.*  
*Glycyrrhizae* q. s. ut f. pil. N. 30  
 DS. По 1 пилюле на ночь как успокаивающее

Хлоралгидрат прекрасно растворяется в воде (3 части в 1 части воды), гигроскопичен. В силу этого для приготовления пилюльной массы целесообразнее пользоваться сухим экстрактом солодкового корня в порошке. Хлоралгидрат растирают с 1,5—2 г экстракта, после чего смачивают несколькими каплями воды. Получившуюся густую массу уплотняют порошком солодкового корня.

**Пилюли с растворимыми и нерастворимыми лекарственными веществами.** В аптечной работе чаще встречаются прописи, в состав которых одновременно входят как растворимые, так и нерастворимые (или труднорастворимые) лекарственные вещества. Примером может служить пропись пилюль Шерешевского:

203. Rp. Iodi 0,02  
Kalii iodidi 0,2  
Phenobarbitali 0,4  
Methylthioracili 2,0  
Extr. et pulv. rad. Valerianae q. s.  
ut. f. pil. N. 40

DS. По 1 пилюле 2 раза в день при гипертиреозе

Фенобарбитал и метилтиоурацил проявляют себя так же, как констентные вещества. Недостающее количество твердой фазы возмещают порошком валерианового корня. Калия йодид растворяют в 3—4 каплях воды, после чего растворяют йод. Затем в растворе растирают фенобарбитал, полученную смесь замешивают с 3—4 г экстракта валерианы и уплотняют порошком валерианового корня. Замена экстракта и порошка валерианового корня экстрактом и порошком солодкового корня нецелесообразна, поскольку валериана в этой прописи — одно из лекарственных веществ (*adjuvans*).

**Пилюли с растительными экстрактами.** Имеются в виду растительные экстракты, которые вводятся в пилюльную массу в качестве лекарственных веществ. Являясь лиофильными веществами, они сами по себе (густые экстракты) или после смачивания спиртом (сухие экстракты) составят жидкую массу, которую нетрудно пластифицировать растительными порошками. Последние часто вводятся так же, как и лекарственные вещества (например, порошок корневища ревеня).

204. Rp. Extr. Belladonnae spissi 0,30  
Extr. Frangulae sicci 5,0  
Rhizomatis Rhei pulverati 3,0  
M. f. pil. N. 30  
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Сухой экстракт крушины и порошок ревеня при смачивании 70% спиртом дают хорошую пластическую массу. Вначале растирают порошок ревеня, затем примешивают сухой экстракт крушины. Часть смеси отсыпают и вводят экстракт красавки (сухой экстракт используют в двойном количестве), после чего смесь разбавляют порошком. При последующем смачивании спиртом массу не нужно спрессовывать. Работать нужно быстро, так как спирт испаряется и масса подсыхает. На случай излишнего размягчения массы рекомендуется оставить немного порошка ревеня.

Если в пилюльные массы должны вводиться жидкие экстракты, то их в случае необходимости (большой объем) вначале сгущают на водяной бане примерно до 2 г, после чего смешивают с другими компонентами пилюльной массы.

**Пилюли с жидкостями, не смешивающимися с водой.** Пилюльные массы с жидкими лекарственными препаратами, которые не смешиваются с водой (деготь, креозот, скипидар, экстракт мужского папоротника и др.), относятся к числу трудных пилюльных масс. При непре-

вильном подборе вспомогательных веществ неизбежны такие пороки, как выделение жидкого основного вещества и плохая распадаемость пилюль, не говоря уже о других дефектах массы (плохая пластичность, большая масса и т. п.). В фармацевтической литературе имеется много указаний о приготовлении таких масс, причем среди них есть явно нерациональные рекомендации. В частности, к таковым нужно отнести прописи, в которые введены воск или смеси воска с сахаром или крахмалом. Во всех этих случаях пилюли внешне получаются хорошие, но не распадаются в течение нескольких часов. В связи с этим ниже будут рассмотрены только те способы, с помощью которых могут быть получены пилюли, удовлетворяющие требованиям фармакопей. В основе таких рекомендаций лежат эмульгирование жидкого основного вещества и последующее уплотнение вязкой жидкости (эмульсии) порошкообразными веществами до получения пластической массы. В качестве эмульгаторов могут быть использованы различные вещества.

Разберем несколько вариантов на примере прописи:

205. Rp. *Picis liquidae* 3,0  
      *Massae pilularum* q. s. ut f. pil. N. 30  
      DS. По 1 пилюле 3 раза в день

**В а р и а н т 1.** Эмульгирование сухим экстрактом солодкового корня (лакрицей) и глицерином. По этому способу лакрицы берут равное количество с жидкостью, глицерина — столько капель, сколько граммов смеси экстракта и жидкости, воды — двойное количество по отношению к глицерину. 3 г лакрицы, растертой в тонкий порошок, смешивают с 12 каплями воды и 6 каплями глицерина до получения вязкой жидкости, после чего прибавляют небольшими порциями деготь, эмульгируют до характерного потрескивания. Это обязательное условие, иначе деготь в дальнейшем выделится из выкатанных пилюль. Затем добавляют порошка солодкового корня до образования пилюльного теста.

**В а р и а н т 2.** Эмульгирование порошком солодкового корня и глицерином. Глицерина берут половинное количество для дегтя и равное количество для скипидара. Порошка солодкового корня берут для всех жидкостей двойное количество. Жидкости смешивают с глицерином, затем на поверхность жидкости равномерно насыпают тонкий порошок солодкового корня и оставляют на 15—20 мин (для экстракции глицирризина), после чего, сильно разминая, получают пилюльную массу.

**В а р и а н т 3.** Эмульгирование мукой. Пшеничная мука содержит белки, которые можно разделить на две группы: белки, образующие клейковину (80—85% белков муки), и белки неклейковины, или «растворимые» белки (15—20%). Клейковина обладает высокогидрофильными свойствами и хорошим эмульгирующим действием. Одновременное присутствие в муке крахмала, который при обычной температуре слабо гидрофилен, благоприятно отражается на свойствах пилюльного теста, понижая излишнюю упругость, пластифицируя его.

Нами рекомендуется следующая примерная схема приготовления пилюль: муку в половинном количестве от эмульгируемой жидкости смешивают с равным количеством смеси глицерина и воды (1+1 часть) или сахарного сиропа. К полученной клейкой массе частями прибавляют прописанную жидкость и эмульгируют. После этого вязкую эмульсию уплотняют мукой, уминая до тех пор, пока не получится пластическое пилюльное тесто. В случае необходимости добавляют немного крахмала.

**В а р и а н т 4.** Эмульгирование абрикосовой камедью (способ

А. Ш. Хамзиной). Абрикосовую камедь, которую берут в количестве 10% массы эмульгируемой жидкости, растирают с этой жидкостью, затем добавляют равное с жидкостью количество воды и эмульгируют. Полученную эмульсию уплотняют крахмально-сахарной смесью, уминая до получения пластической смеси. Крахмально-сахарная смесь (*Amylum saccharatum*) состоит из 1 части крахмала, 3 частей глюкозы и 3 частей молочного сахара.

Вариант 5. Эмульгирование порошком плодов шиповника. Мякоть шиповника богата пектиновыми веществами, поэтому если тонкий порошок шиповника смешать с глицериновой водой, можно получить клейкую массу, которая эмульгирует деготь, скипидар и другие аналогичные жидкости. Полученную эмульсию уплотняют порошком шиповника.

**Пилули с серебра нитратом и калия перманганатом.** В аптечной практике нередко встречаются пилули с серебра нитратом и калия перманганатом — веществами разлагающимися, если вспомогательными средствами являются органические вещества. Последние окисляются за счет восстановления серебра нитрата и калия перманганата. При этом выделяются: из серебра нитрата — металлическое серебро (белые пилули чернеют), а из калия перманганата — двуокись марганца (пилули вместо красивого фиолетового цвета приобретают бурю окраску).

В таких случаях в качестве вспомогательных средств надо брать индифферентные вещества, не реагирующие с основными. Могут быть использованы каолин (*Bolus alba*), алюминия гидроокись (*Aluminii hydroxydum*), а также бентонитовые глины. В качестве связывающих веществ при этом следует брать безводный ланолин (для пилуль с перманганатом калия) или воду (для пилуль с серебра нитратом). Ступки для приготовления пилуль с ляписом и калия перманганатом должны применяться фарфоровые или стеклянные и абсолютно чистые. Рекомендуются предварительно обтереть их ватой, смоченной разведенной азотной кислотой, а затем обмыть дистиллированной водой. Резак пилульных машинок должны быть фарфоровые или из пластмассы. Обсыпают пилули белой глиной.

206. Rp. Argenti nitratis 0,15

Aluminii hydroxydi q. s. ut f. pil. N. 30

DS. По 1 пилуле 2 раза в день (при суперактивном гастрите и язвенной болезни)

При приготовлении пилуль с серебра нитратом следует добавлять 3—4 капли разведенной азотной кислоты, которая предохраняет ляпис от разложения. Без азотной кислоты пилули, как бы тщательно они ни были приготовлены, темнеют через несколько часов. В совершенно чистой ступке растворяют в нескольких каплях воды серебра нитрат, добавляют 3—4 капли разведенной азотной кислоты, после чего смешивают с 3 г алюминия гидроокиси и заделывают водой. Получается белая, сравнительно стойкая масса. Цвет выкатанных из нее пилуль не изменяется более 30 дней.

207. Rp. Kalii permanganatis 1,0

Bentoniti q. s. ut f. pil. N. 30

DS. По 1 пилуле 2—3 раза в день

При приготовлении пилуль с калия перманганатом его превращают в мельчайший порошок, смешивают с 2,5 г бентонита и с помощью ланолина получают пластическую массу (0,5—1 г). В случае введения



в пилюли малых количеств калия перманганата (для дезинфекции кишечника) пилюльную массу готовят смачиванием порошка водой.

### Новые способы приготовления пилюль

**Получение пилюль дражированием.** Принцип получения пилюль-драже заключается в следующем: растворимые ингредиенты готовят в виде раствора и смешивают с сиропом. Твердые ингредиенты готовят в виде очень тонкой порошковидной смеси. Недостаточно тонкие и плохо просеянные порошки делают поверхность пилюль шероховатой и бугристой. Сироп готовят путем смешения сахарного сиропа и патоки (предложены разные соотношения). В котел загружают сахарные гранулы, получаемые в готовом виде с кондитерских фабрик или изготовленные самой аптекой путем наращивания на кристаллы сахарного песка. Важно, чтобы гранулы были однородные и в 1 г содержалось бы определенное количество их (например, в 1 г 40 штук; гранулы массой 0,025 г). При вращении котла гранулы увлажняют смесью сахаропаточного сиропа с раствором лекарственных веществ и периодически обсыпают смесью порошков лекарственных веществ. Продолжая вращать котел (после полного израсходования жидкости и порошков), получают гладкую блестящую поверхность пилюль-драже. При необходимости маскировки неприятного вкуса или предохранения пилюль от неблагоприятного воздействия воздуха наращивают защитный слой из сахарной пудры, можно в смеси с какао.

В московских аптеках (№ 1, 8 и др.) освоено производство пилюль методом дражирования более чем по 20 часто встречающимся прописям, в том числе пилюль Шерешевского.

**Получение пилюль капельным методом.** В зарубежной литературе описан своеобразный метод получения пилюль, который получил название капельного. Суть его заключается в том, что лекарственные вещества растворяют или диспергируют в какой-нибудь дисперсионной среде, точка плавления которой находится в пределах 35—40°C. Полученный раствор или суспензию выдавливают по каплям в охлажденную жидкость, обладающую такой относительной плотностью, чтобы капли в ней медленно опускались. При этом капли застывают в виде правильных шариков-пилюль. Sandell (1960) предложил получать таким способом пилюли с витамином А. В качестве основы он применил гидрогенизированное арахисовое масло; пилюли «капали» в холодный 65% спирт. Для получения пилюль капельным методом создан ряд аппаратов.

### Случаи несовместимых сочетаний лекарственных веществ в пилюлях

Пилюльное тесто не является средой, активирующей реакции взаимодействия между лекарственными веществами. Однако случаи прописывания неразумных сочетаний все же имеют место. Например:

208. Rp. Kali permanganatis  
Extracti Aloës aa 2,0  
M. f. pilulae N. 30  
DS.

Составные части экстракта алоэ легко окисляются перманганатом калия, причем последний восстанавливается до двуокиси марганца.

Смешивание указанных ингредиентов может сопровождаться бурной реакцией.

209. Rp. Iodi puri 0,02  
Kalii iodidi 0,2  
Phenobarbitali 0,4  
Camphorae  
Extr. Valerianae spis. aa 3,0  
Phytini  
Calcii glycerophosphorici  
Acidi ascorbinici aa 4,0  
Acidi nicotini 2,0  
M. f. pilulae N. 40  
DS.

Йод кристаллический окисляет аскорбиновую кислоту, инактивируя ее. Реакция протекает без видимых изменений.

В пилюлях с хинином нельзя пользоваться в качестве вспомогательного вещества экстрактами солодкового корня (образуются труднорастворимые соли с глициризиновой кислотой), а также экстрактами, содержащими дубильные вещества (образуются танаты хинина).

### Отпуск и хранение пилюль

Пилюли должны быть одинаковой формы и веса, достаточно упругими, не менять формы при хранении, на разрезе быть однородными. Поверхность их должна быть сухой и гладкой. Колебания в массе отдельных пилюль не должны быть больше  $\pm 5\%$ . Пилюли отпускают в коробочках или широкогорлых баночках с крышками. Перед этим необходимо проверить их количество. На рецепте и сигнатуре указывают пилюльную массу. Это необходимо, чтобы в случае повторения лекарства фармацевт придерживался указанной массы (во избежание появления у больного сомнений в тождественности лекарства).

Пилюли следует хранить в прохладном сухом месте во избежание отсыревания массы и заплесневения, которое особенно часто возникает при наличии в пилюльной массе гигроскопичных веществ (глицерина, сахара, сиропа и т. п.). Отсыревание может быть причиной химических реакций и образования в пилюльной массе новых веществ, в том числе и ядовитых.

## ГЛАВА 46

### КАПСУЛЫ И КАПСУЛИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВА

Под термином «капсулы» понимают два вида продукции заводского производства: 1) специальные емкости, смкости, приготовленные из крахмальной или желатиновой масс для помещения в них разных доз лекарственных веществ; 2) готовые дозированные лекарственные формы — крахмальные капсулы или облатки, желатиновые капсулы и микрокапсулы, заполненные порошкообразными, гранулированными, пастообразными и жидкими лекарственными веществами.

КРАХМАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ, ИЛИ ОБЛАТКИ (OBLATAE.  
CAPSULAE AMYLACEAE)

Облатки состоят из двух чашечек — «донышка» и «крышки», приготовленных из крахмальной массы и вставляемых одна в другую. Область их практического использования — аптеки, где их применяют для отпуска порошков, имеющих неприятный вкус или сильно крася-

Смешивание указанных ингредиентов может сопровождаться бурной реакцией.

209. Rp. Iodi puri 0,02  
Kalii iodidi 0,2  
Phenobarbitali 0,4  
Camphorae  
Extr. Valerianae spis. aa 3,0  
Phytini  
Calcii glycerophosphorici  
Acidi ascorbinici aa 4,0  
Acidi nicotini 2,0  
M. f. pilulae N. 40  
DS.

Йод кристаллический окисляет аскорбиновую кислоту, инактивируя ее. Реакция протекает без видимых изменений.

В пилюлях с хинином нельзя пользоваться в качестве вспомогательного вещества экстрактами солодкового корня (образуются труднорастворимые соли с глициризиновой кислотой), а также экстрактами, содержащими дубильные вещества (образуются танаты хинина).

### Отпуск и хранение пилюль

Пилюли должны быть одинаковой формы и веса, достаточно упругими, не менять формы при хранении, на разрезе быть однородными. Поверхность их должна быть сухой и гладкой. Колебания в массе отдельных пилюль не должны быть больше  $\pm 5\%$ . Пилюли отпускают в коробочках или широкогорлых баночках с крышками. Перед этим необходимо проверить их количество. На рецепте и сигнатуре указывают пилюльную массу. Это необходимо, чтобы в случае повторения лекарства фармацевт придерживался указанной массы (во избежание появления у больного сомнений в тождественности лекарства).

Пилюли следует хранить в прохладном сухом месте во избежание отсыревания массы и заплесневения, которое особенно часто возникает при наличии в пилюльной массе гигроскопичных веществ (глицерина, сахара, сиропа и т. п.). Отсыревание может быть причиной химических реакций и образования в пилюльной массе новых веществ, в том числе и ядовитых.

## ГЛАВА 46

### КАПСУЛЫ И КАПСУЛИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВА

Под термином «капсулы» понимают два вида продукции заводского производства: 1) специальные емкости, смкости, приготовленные из крахмальной или желатиновой масс для помещения в них разных доз лекарственных веществ; 2) готовые дозированные лекарственные формы — крахмальные капсулы или облатки, желатиновые капсулы и микрокапсулы, заполненные порошкообразными, гранулированными, пастообразными и жидкими лекарственными веществами.

#### КРАХМАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ, ИЛИ ОБЛАТКИ (OBLATAE. CAPSULAE AMYLACEAE)

Облатки состоят из двух чашечек — «донышка» и «крышки», приготовленных из крахмальной массы и вставляемых одна в другую. Область их практического использования — аптеки, где их применяют для отпуска порошков, имеющих неприятный вкус или сильно крася-

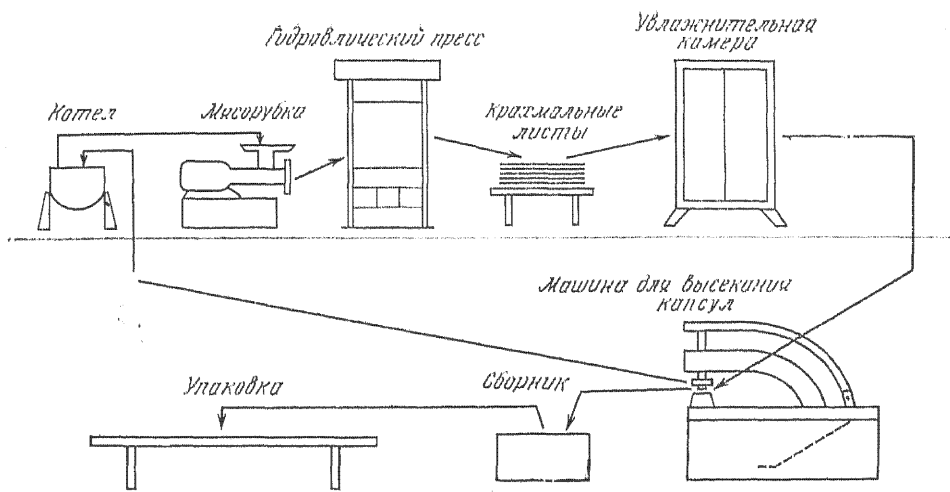


Рис. 201. Схема производства облаток.

щих (пачкающих). Будучи приготовлены из гидрофильного материала, облатки при смачивании легко проглатываются. Изготовление облаток сосредоточено на специализированном фармацевтическом заводе в Горьком.

### Технологическая схема производства

Производственный процесс складывается из трех операций: 1) приготовление крахмальной массы; 2) формование облаток; 3) высекание облаток (рис. 201).

**Приготовление крахмальной массы.** Крахмальную массу можно приготовить из пшеничного крахмала и крахмального клейстера. Однако поскольку на заводе процесс производства облаток является повседневным и непрерывным, массу, как правило, готовят из отходов производства: обрезков, в обилии получающихся при высекании облаток, и бракованных облаток. Для этого обрезки и бракованные облатки замачивают в котле при температуре  $20-22^{\circ}\text{C}$ . Набухшую массу затем пропускают через мясорубку и к однородной каше добавляют необходимое количество крахмала. Влажность полученного теста должна быть в пределах 67—68%.

**Формование облаток.** Крахмальные облатки формируют путем горячей штамповки на гидравлическом прессе с электрообогревом. Пресс состоит из двух плит: неподвижной верхней, несущей матрицу, и подвижной нижней, несущей пуансоны. В матрице имеются углубления по размеру облаток, а пуансоны представляют собой соответствующие выступы. Тех и других в пресс-формах по 100 шт. Каждому номеру облаток соответствуют свои пресс-формы. Перед работой пресс-формы прогревают: матрицу до  $110-120^{\circ}\text{C}$ , пуансоны до  $120-140^{\circ}\text{C}$  и смазывают персиковым маслом для облегчения снятия готового листа. Затем на нижнюю плиту помещают крахмальную массу и поворачивают впускной вентиль маслопровода, идущего от насоса. Нижняя плита поднимается к верхней, пуансоны плотно входят в углубления матрицы и задерживаются в них 45—55 с. Под действием высокой температуры и давления (до 6 атм) происходит частичный гидролиз крахмала до декстрина, который склеивает крахмальную массу. При этом масса быстро высыхает, образуя твердые крахмальные листы —

«блины» — с отштампованными облатками. Затем нижний пуансон опускают и сухой крахмальный лист снимают с плиты. Толщина крахмального листа 0,5—1 мм и зависит от количества взятой массы, ее влажности и давления плит.

**Высекание облаток.** Влажность листов, снятых с пресс-формы, всего около 2%, поэтому они очень хрупки, что затрудняет непосредственное высекание из них облаток. Для снижения хрупкости листы помещают в увлажнительную камеру, раскладывая их на деревянных решетчатых полках. В нижней части камеры имеется перфорированная труба, которая служит для подачи пара. Температура камеры 30—40°C, относительная влажность 98—99%, время увлажнения 8—10 мин. Влажность крахмальных листов после увлажнения 14—15%. Из подготовленных таким образом листов на специальной машине высекают облатки.

Высекающая машина состоит из неподвижной матрицы и подвижного пуансона. Крахмальные листы поочередно вставляют в матрицу и нажатием ножного рычага опускают пуансон, высекающий облатку, которая затем попадает в приемник. При высекании одновременно производят просмотр облаток. Облатки с трещинами и поломанные отбрасывают. Отходы, остающиеся после высекания и прессования, поступают на изготовление крахмальной массы. Вполне пригодные облатки упаковывают в коробки по 500 штук.

### Ассортимент, испытание и наполнение облаток

Крахмальные облатки выпускаются разных емкостей (номеров), из которых наиболее широко применяются № 11—15 (табл. 21). В зависимости от объемной массы порошков в облатки одной и той же емкости помещается разное их количество.

Таблица 21

Размеры и емкости крахмальных облаток (в миллиметрах)

№ облатки	Диаметр облатки		Диаметр высту-па	Высота облатки		Емкость облаток (граммы порошка)	
	верхней	нижней		верхней	нижней	легкие	тяжелые
11	11	13	9	5	6	0,3	0,5
12	13	15	9	5	6	0,5	0,8
13	15	17	9	5	6	0,7	1,0
14	17	19	9	5	6	1,0	1,4
15	19	21	9	5	6	1,2	1,7

**Испытание и хранение облаток.** Облатки не должны иметь трещин, пятен, механических загрязнений и должны быстро размягчаться в воде комнатной температуры (не распадаясь). При взбалтывании одной облатки в 10 мл горячей воды образуется мутная жидкость с плавающими в ней хлопьями. Крахмальные облатки следует хранить в сухом помещении при температуре 15—20°C.

**Наполнение облаток.** Производят при помощи облаточной машинки, изготавливаемой из дюралюминия. Устройство этой машинки и работу иллюстрирует рис. 202. Вначале в машинку вкладывают донышки и крышки: первые — в отверстия нижней пластинки Н, а вторые — в отверстия верхней пластинки В. Затем на нижнюю пластинку с донышками накладывают пластинку А с воронкообразными отверстиями. Отвешенные дозы порошков всыпают через отверстия в донышки об-

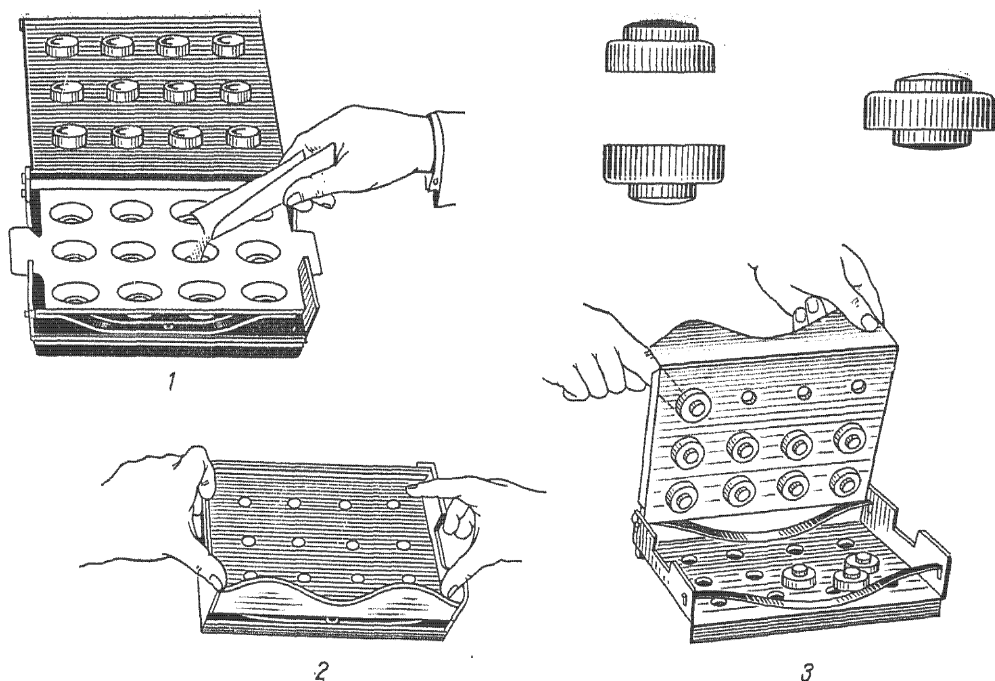


Рис. 202. Крахмальные облатки и их наполнение. Объяснение в тексте.

латок. Порошок, если в этом есть необходимость, припрессовывают с помощью наперстка. Далее пластинку А снимают, опускают пластинку В и несильно нажимают на пластинку Н. При этом крышки облаток плотно покрывают доньшки. Затем раскрывают машинку и заполненные облатки выталкивают из отверстий.

#### ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ (CAPSULAE GELATINOSAE)

Впервые желатиновые капсулы были предложены в 30-х годах прошлого столетия во Франции. С тех пор они получили вначале распространение в аптечной практике, а затем — в промышленном производстве «капсулированных» лекарств.

В желатиновых капсулах можно отпускать индивидуальные лекарственные препараты, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как это имеет место в производстве таблеток. По этой причине они оказались особенно пригодными для отпуска антибиотиков. Желатиновые капсулы удобны для отпуска красящих и пачкающих веществ.

Оболочка их желатины предохраняет лекарство от воздействия воздуха, света, влаги, пыли, механических внешних воздействий, колебаний температуры.

Капсулы могут быть окрашены в разные цвета, быть прозрачными и непрозрачными.

Желатиновые капсулы весьма перспективны в педиатрии, так как позволяют скрыть горький вкус лекарства, его неприятный запах и т. д. Желатиновые капсулы легко растворимы, проникаемы для пищеварительных соков, и фармакологическое действие лекарственного вещества проявляется быстро (в среднем через 4—5 мин).

При автоматическом способе заполнения капсул обеспечивается высокая точность дозирования помещаемых в них лекарственных веществ.

Путем введения в состав желатиновых стенок вспомогательных веществ, их дублирования или покрытия специальными пленками удастся получать капсулы с различной скоростью высвобождения и локализацией действия лекарственного вещества.

Помимо приема внутрь, ряд лекарственных средств — порошков, эмульсий, суспензий, растворов — назначается в капсулах для ректального и вагинального введения.

В желатиновых капсулах могут отпускаться все вещества, не вступающие во взаимодействие с глицерином и желатином и не растворяющиеся желатин.

Недостатком желатиновых капсул является их высокая чувствительность к влаге. Это требует соблюдения определенных условий их хранения. Другой недостаток желатиновых капсул — прекрасная среда для размножения микроорганизмов — предотвращается добавлением в массу консервантов: нипагина (0,4%), нипазола (0,4%), сорбиновой кислоты (0,1—0,2%), β-нафтола (0,06%) и др.

Выпускаемые в настоящее время желатиновые капсулы подразделяются на следующие типы: 1) мягкие (наполненные) желатиновые капсулы; 2) твердые желатиновые капсулы с крышечками (вместители); 3) желатиновые ректальные и вагинальные капсулы (рассматриваются в главе «Суппозитории»).

Консистенция капсул зависит от соотношения трех основных компонентов студня: желатина, глицерина и воды. Глицерин может частично заменяться другими пластификаторами — сорбитом, сахарным сиропом, раствором гуммиарабика.

### Мягкие желатиновые капсулы

Различают три вида мягких желатиновых капсул, отличающихся друг от друга относительной твердостью оболочки: мягкие (*Capsulae gelatinosae molles*), полумягкие (*Perlae gelatinosae*), полутвердые (*Capsulae gelatinosae durae elasticae*).

Состав их следующий (в процентах)<sup>1</sup>:

Компоненты	Мягкие	Полумягкие	Полутвердые
Желатин	41,1	43,5	47,6
Глицерин	30,1	24,6	17,5
Вода	28,8	31,9	34,9

Изготовление мягких желатиновых капсул производится тремя способами: погружением, прессованием и капельным способом.

### Технологическая схема производства капсул способом погружения

Производство мягких желатиновых капсул путем погружения форм в желатиновую массу (макание) является давно применяемым и наиболее простым способом. Поскольку по своей сути — это ручной способ, он относительно мало производительен.

На Горьковском химико-фармацевтическом заводе производственный процесс по этому способу складывается из следующих операций (рис. 203): 1) приготовления желатинового раствора; 2) приготовления оболочек капсул открытых с одного конца; 3) наполнения; 4) запайки; 5) контроля капсул; 6) сушки капсул; 7) шлифовки и промывки капсул; 8) регенерации отбракованных капсул.

<sup>1</sup> Приводятся как примеры. Известны и другие соотношения компонентов, особенно в тех случаях, когда в массу вводятся пластификаторы.

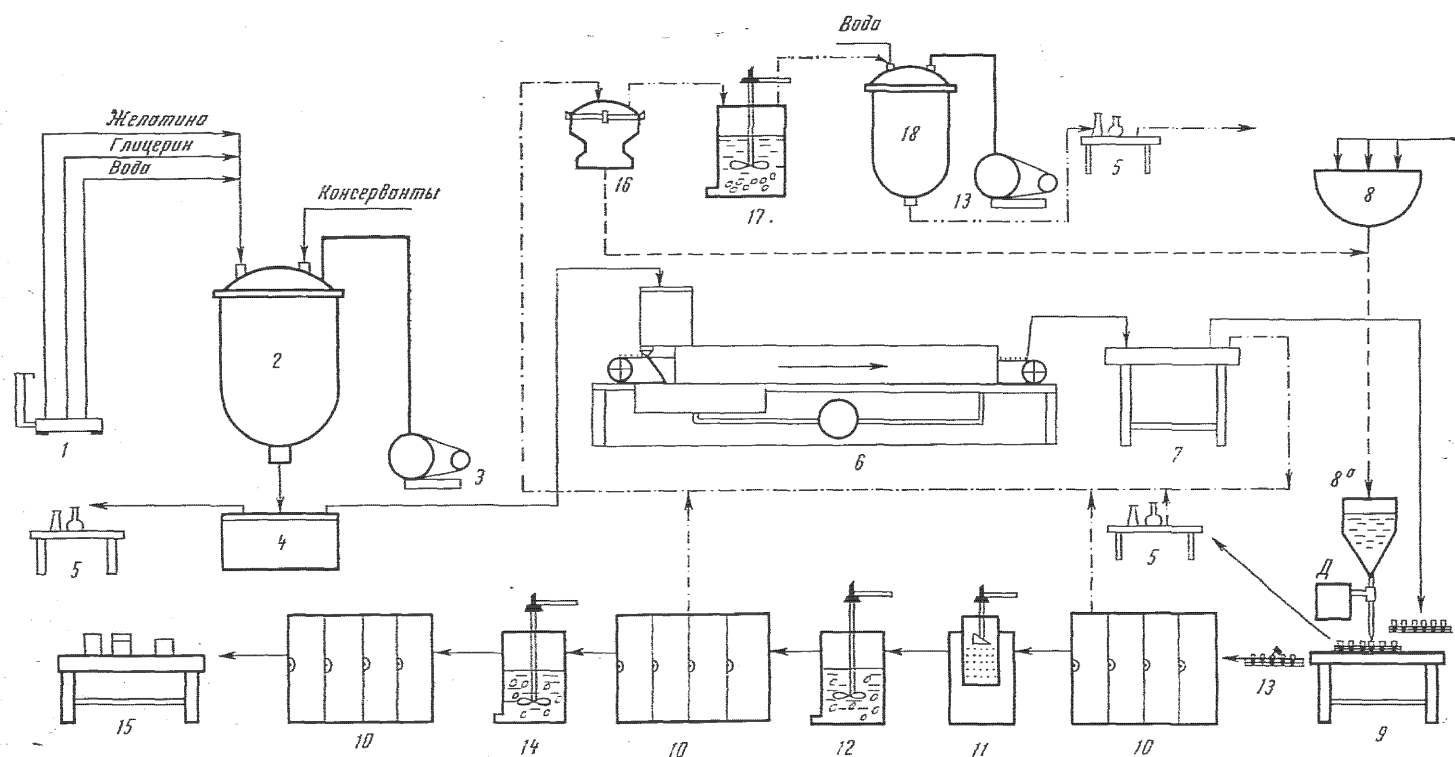


Рис. 203. Поточная линия приготовления желатиновых капсул способом погружения. Объяснение в тексте.

- Изготовление желатиновых капсул
- - - - - бракованные капсулы и оболочки на регенерацию
- Раствор препарата
- ..... Бракованные оболочки после отделения лекарственного препарата



**Приготовление желатинового раствора.** Отвешивают (1) все необходимые ингредиенты по прописи. В закрытый реактор 2, снабженный водяной рубашкой, автоматическим регулятором температуры, якорной и лопастной мешалкой, вводят воду и глицерин. Температуру смеси доводят до 70—75°C, добавляют рассчитанное количество консервантов (нипагин и нипазол) и растворяют их при включенной мешалке. Доводят температуру раствора до 82—84°C, добавляют желатин и перемешивают содержимое реактора до полного растворения желатинины. При температуре 83—84°C при постоянном перемешивании выдерживают массу в течение 2 ч.

По окончании варки для отсоса воздуха из массы к реактору присоединяют вакуум-насос 3. Отсос ведут вначале осторожно, периодически включая и выключая вентиль на вакуум-линии во избежание сильного вспенивания массы, а в последние несколько минут кран на вакууме открывают полностью. Операция удаления воздуха из массы длится 15—30 мин, затем вакуум выключают и в реактор пускают воздух. При этом масса оседает на дно реактора. Готовую массу сливают в специальный термостат 4 и оставляют для выстаивания при 45°C на 24 ч. По истечении этого срока определяют физико-химические свойства массы (5). Затем массу передают на линию изготовления желатиновых капсул.

**Изготовление оболочек капсул.** Проверенная по физико-химическим свойствам желатиновая масса из термостата поступает в ванну макания, смонтированную на транспортере-холодильнике 6, где с помощью ограничителя поддерживается постоянный уровень массы. Избыток массы стекает в другой термостат, который после его наполнения меняют местами с первым, и масса из него вновь поступает на макание. Оба термостата и ванна для макания снабжены водяными рубашками с электрообогревом, где заданная температура (38—47°C) поддерживается автоматически с помощью терморегуляторов.

Желатиновые оболочки изготавливаются с помощью макальных рамок-форм. Формы представляют собой дюралюминиевые колышки овальной формы (высотой 21 мм, диаметром 10 мм)<sup>1</sup>, укрепленные на рамке в количестве 28 шт. на расстоянии 50 мм друг от друга.

Перед маканием рамку с формами помещают в холодильник и выдерживают 5—6 мин при температуре 3—8°C. Охлажденную рамку, предварительно смазанную тонким слоем персикового масла, плавно опускают в макальную ванну, заполненную нагретой массой, затем плавно вынимают, дают стечь избытку массы и, перевернув колышками вверх, вновь ставят в холодильник для желатинизации на 10—15 мин (при этом рамки двигаются по транспортеру).

Общая высота оболочки с шейкой должна быть не больше 26—28 мм. Она определяется ограничителями, установленными в ванне. Во время желатинизации оболочка теряет 1,5—2,3% воды, становится упругой и эластичной. От температуры, при которой происходит макание, вязкости рабочей массы, температуры охлаждения и желатинизации зависят толщина и масса оболочки. Масса оболочки должна быть в пределах 0,85—0,90 г, толщина сырой оболочки — 0,5—0,6 мм. Охлажденную рамку вынимают из холодильника, снимают оболочки вручную (7) и устанавливают их на алюминиевую доску, имеющую 12 гнезд. Во время снятия и установки отбраковывают оболочки с натеками, воздушными пузырями, а также рваные. Бракованные капсулы идут в специальную центрифугу 16 для дальнейшей регенерации. Установленные на доску оболочки поступают на заполнение (9).

<sup>1</sup> Способ погружения допускает получение полых капсул любой формы.

**Наполнение капсул.** С этой целью применяется электронный дозатор, предложенный В. Раковым (Горьковский фармацевтический завод). Дозатор предназначен для розлива жидкостей различной вязкости, приготовляемых в чаше 8.

Дозатор представляет собой поршневой насос с регулятором объема рабочего цилиндра и электронным регулятором паузы. В качестве основного рабочего узла дозатора использован медицинский шприц емкостью 20 см<sup>3</sup>, который снабжен системой клапанов (всасывающий и нагнетающий) и системой регулировки отсечки.

При всасывающем ходе поршня дозатора жидкость из распределительного бачка 8а по резиновой трубке в необходимом количестве через входной клапан попадает в шприц. При обратном ходе (поступательном) она выталкивается в резиновую трубку через выходной клапан. Резиновая трубка заканчивается пипеткой, которую фасовщица и вводит в пустые оболочки. После наполнения желатиновые капсулы тотчас поступают на запайку (производительность заполнения желатиновых капсул с помощью дозатора 5000 шт. в час).

**Запайка капсул.** Эту операцию производят непосредственно на установочной доске 13 с помощью электропаяльника. Нагретый до 55—65°С паяльник вручную вращают по кругу отверстия шейки капсулы, что приводит к местному расплавлению желатиновой массы в момент соприкосновения с паяльником. Подплавленная масса герметически закрывает шейку капсулы в виде жидкой округлой шейки. Количество пайки зависит от температуры паяльника, вязкости желатиновой массы, температуры желатинизации оболочек. При дальнейшей обработке капсул запайка оказывает влияние на их качество, поэтому операцию необходимо выполнять тщательно, не допускать при запайке воздушных пузырей, острых краев, неровностей, шероховатостей и т. д.

**Контроль капсул.** Браковку капсул производят следующим образом. Визуально проверяют качество запайки, определяют прочность, наполнение (недолив, перелив). Бракуют капсулы, дающие течь (при легком сжатии пальцами), имеющие стенки различной толщины, механические загрязнения, воздушные пузыри внутри. Дефектные капсулы собирают в специальные емкости, взвешивают и пускают на регенерацию (16). Качественные капсулы укладывают одним слоем на решетки, выстланные пергаментом, и передают на сушку.

**Сушка капсул.** Сушку производят в шкафу 10 с принудительной циркуляцией воздуха при температуре 23—26°С в течение 20 ч (влажность воздуха не более 65%). С целью обеспечения равномерной сушки капсулы необходимо время от времени перемешивать. Высушенная оболочка имеет от 10 до 12% влаги. Капсула принимает определенную (овальную) форму, твердеет; при этом нарастает прочность желатиновой оболочки. Высушенные капсулы подвергаются браковке и шлифовке. Повторно бракуют капсулы неправильной формы с неровностями, загрязнениями, течами. Дефектные капсулы собирают в специальные емкости, взвешивают и отправляют на регенерацию (16).

**Шлифовка капсул.** Операцию осуществляют с целью получения гладкой и ровной поверхности капсул и придания им соответствующего внешнего вида. Для этого высушенные капсулы высыплют из решеток в гранулятор 11 и перемешивают. Капсулы трутся друг о друга, поверхности у них становятся гладкими. По окончании шлифовки капсулы ссыпают в специальные емкости и передают на промывку.

**Промывка капсул.** Промывку производят с целью удаления масел и различных механических загрязнений с поверхности капсул. Для этого капсулы помещают в емкость 12, заливают трихлорэтиленом или изопропиловым спиртом, выдерживая при постоянном перемешивании 5—10 мин. Затем капсулы выгружают в сетку, дают стечь растворите-

лю, пересыпают на сетку, выстланную пергаментом, и сушат в шкафу 10. Эта вторая сушка преследует цель удаления растворителя и дальнейшего удаления влаги из оболочек капсул в течение 4 ч с принудительной циркуляцией воздуха при температуре 23—26°C и относительной влажности воздуха не больше 65%. После этого снова производят визуальный осмотр капсул: брак направляют на регенерацию (16), остальные капсулы — на ополаскивание. Капсулы ополаскивают с целью стерилизации их в емкости 14. Для этого туда заливают трихлорэтилен или изопропиловый спирт и 2—3 мин перемешивают. Затем чистые капсулы высыпают на решетки, выстланные чистым пергаментом, и сушат в шкафу 10. Третья сушка предусматривает удаление растворителя и окончательное доведение процента влажности оболочек до 8—10% в течение 1½ ч при температуре 20—22°C и относительной влажности воздуха не больше 65%. Высушенные капсулы фасуются в баночки по 14 шт.

**Регенерация отбракованных капсул.** Дефектные капсулы, выявленные в разных стадиях технологического процесса, разрезают и отделяют раствор препарата от оболочек центрифугированием 16. Полученный раствор препарата идет на анализ, а после фильтрования вновь возвращается в производство для наполнения капсул 9.

Оболочки, освобожденные от препарата, тщательно промывают трихлорэтиленом в емкости 17, загружают в реактор 18, предназначенный для регенерации массы, и доливают воду из расчета, что содержание ее в массе должно достигать 67%. Содержание влаги в оболочке после промывания ее трихлорэтиленом 15—18%.

Смесь в реакторе плавят, перемешивают до получения однородной массы и подвергают вакуумированию с помощью насоса 3. По окончании вакуумирования проверяют физико-химические свойства массы 5 и используют ее для приготовления желатиновых оболочек. Регенерированную массу обычно пускают в производство капсул отдельно, не смешивая с основной.

#### Технологическая схема производства капсул способом прессования

На Горьковском химико-фармацевтическом заводе также функционирует полностью автоматизированная линия (фирмы «Leinig», Англия), позволяющая получать все виды мягких желатиновых капсул путем прессования. Технологический процесс производства капсул на этой линии складывается из следующих операций: 1) приготовления желатиновой массы; 2) приготовления лекарств для наполнения (масла, масляные растворы, суспензии и др.); 3) изготовления желатиновых капсул (отливки, заполнение, прессование); 4) промывки и сушки капсул; 5) контроля и фасовки капсул; 6) регенерации отходов.

Желатиновые капсулы, получаемые прессованием, легко узнать по шву, проходящему по всему параметру капсулы. На Лайнеровской автоматической линии возможно также заполнение капсул порошковидными веществами. В этом случае изменяется конструкция дозатора и валиков — пресс-форм.

#### Технологическая схема производства капсул капельным способом

Этот метод основан на явлении образования сферической желатиновой капли с одновременным заключением в нее жидкого лекарственного вещества. Для этого из концентрической трубчатой форсунки искусственно выдавливаются два концентрических потока: наружный — нагретый раствор желатина, внутренний — жидкое лекарственное вещество. Двухфазный поток, претерпевая круговую пульсацию, поступа-

ет в охлаждающее масло. При этом происходит образование шариков, благодаря естественному поверхностному натяжению желатина. Масса капсул, зависящая от ритма пульсации потока, варьирует от 0,75 г до массы микрокапсул (см. ниже). Производительность автоматов 7000—28 000 капсул в час. Капельный метод обеспечивает высокую точность дозирования лекарственного вещества, гигиеничность производства и экономичный расход желатина.

Капельный метод оказался очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминов А, Е и К. Капсулы, получаемые таким методом, легко узнать по отсутствию на них шва.

#### Номенклатура капсулированных лекарств

В мягких капсулах того или иного вида отечественная промышленность выпускает ряд лекарств, в том числе:

**Касторовое масло.** По 1,5 г в каждой капсуле, 8 капсул в коробке (на один прием).

**Экстракт мужского папоротника.** По 0,5 г в каждой капсуле, 10 капсул в коробке.

**Олиметин (Olimentinum).** Комплексный препарат, содержащий масляный раствор смеси эфирных масел и серы, масла мятного 0,017 г, масла терпентинного 0,0341 г, масла айрного 0,0250 г, масла оливкового 0,9205 г, серы очищенной 0,0034 г. Состав препарата дан из расчета на 1 г. В капсулах по 0,5 г. Препарат применяется при лечении и профилактике желчнокаменной болезни.

Действие препарата основано на спазмолитическом, желчегонном и некотором мочегонном и противовоспалительном эффекте эфирных масел, что может способствовать отхождению мелких камней.

#### Желатиновые капсулы с крышечкой (*Capsulae gelatinosae operculatae*)

Эти капсулы состоят из двух коротких, закрытых с одной стороны и плотно входящих друг в друга полых желатиновых цилиндриков — доньшка и крышки (рис. 204). Они могут быть получены как погружением, так и прессованием. В СССР их получают по первому методу, причем процесс производства протекает примерно так же, как и производство мягких капсул. Головки форм имеют цилиндрические очертания. Уровень их погружения в маковую ванну обуславливается номером капсулы. Перевернутые затем рамки помещают на ленту сушильного транспортера, движущегося в токе воздуха, нагретого до 30 °С. Высушенные капсулы очень хрупки и при снятии ломаются, поэтому по той же ленте рамки с отлитыми капсулами пос-

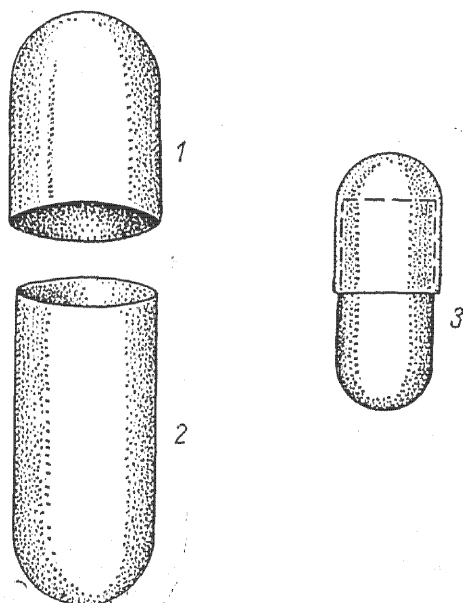


Рис. 204. Желатиновые капсулы с крышечкой.

1 — крышечка; 2 — доньшко; 3 — закрытая капсула.

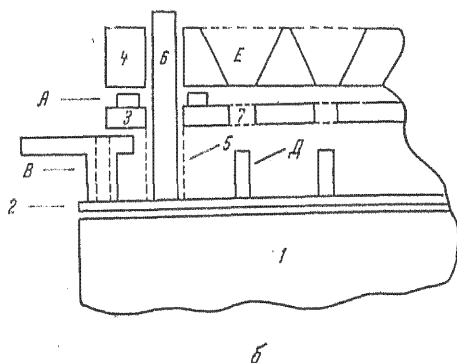
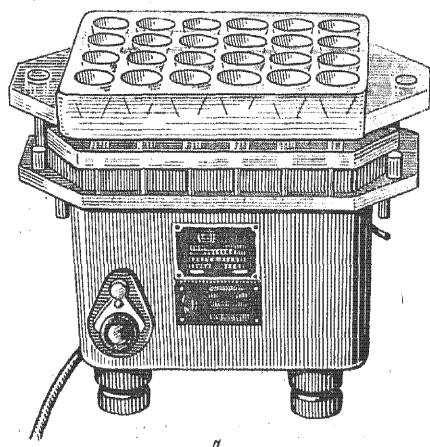


Рис. 205. Прибор для заполнения желатиновых капсул.

а — внешний вид; б — схема прибора. Объяснение в тексте.

тупают в камеру, увлажненную паром (температура 18—20°C, влажность 75—85%). После увлажнения капсулы легко снимаются с форм. Далее цилиндрики проходят тщательный просмотр и одновременно обрезаются до стандартной длины. Готовые (собранные) капсулы насыпают по 100 шт. в коробки.

Капсулы с крышечками выпускаются 7 емкостей (номеров), из которых первые четыре (наиболее ходовые) имеют следующие размеры (табл. 22).

Таблица 22  
Размеры капсул с крышечками (в миллиметрах)

№ капсулы	Высота закрытой капсулы	Нижний цилиндр		Крышечка		Толщина стенки	Емкость капсул (граммы порошка)	
		высота	диаметр	высота	диаметр		легкие	тяжелые
1	16,0	14	5,30	9,0	5,55	0,09—0,1	0,1	0,15
2	19,5	16	6,85	10,0	7,15	0,09—0,1	0,15	0,2
3	22,5	19	8,25	11,5	8,55	0,1—0,11	0,2	0,35
4	25,0	21	8,95	13,0	9,35	0,1—0,11	0,35	0,55

#### Наполнение капсул

Капсулы с крышечками используют для капсулирования твердых лекарственных веществ и их смесей как в аптечных, так и в заводских условиях.

Вручную в аптеках желатиновые капсулы заполняют следующим образом. Открытым концом донышко погружают в порошок, повторяя это движение до тех пор, пока вся доза порошка с листка бумаги полностью не «набьется» в капсулу. После этого на донышко надевают крышечку, предварительно слегка смочив водой внутренний ее край.

Вместо крайне несовершенного ручного метода предложены приборы для заполнения желатиновых капсул. Один из них, разработанный в ВНИИФ, изображен на рис. 205. Основные детали прибора: корпус 1 с заключенным в нем вибратором, постоянно закрепленная на корпусе нижняя панель 2 с выталкивателями Д, направляющими шты-

рями *Б* и упорами *В* для фиксации средней панели *З* (средняя панель имеет центрирующие отверстия *Г* для капсул и разделительные упоры *А*), верхняя панель *4* с воронками *Е* для засыпки порошка. Система панелей держится на пружинах *5*. Средних панелей в приборе несколько — с отверстиями различного диаметра для разных номеров капсул.

На описанном приборе капсулы заполняют следующим образом. Устанавливают среднюю панель с наружными отверстиями, в отверстия панели вставляют доньшки капсул. Устанавливают верхнюю панель, поворачивают в рабочее положение упор, включая вибратор и, наконец, в каждую воронку всыпают порошок, дозы которого заранее отweighены на бумажные капсулы или непосредственно из ложек — дозаторов ТК-3. По окончании засыпки снимают верхнюю панель, доньшки капсул закрывают крышечками, после чего отводят в сторону упоры *В*, наклоняют прибор и, нажимая средней панелью на выталкиватели *Д*, выбрасывают готовые капсулы.

На промышленных фармацевтических предприятиях для наполнения оперкулированных капсул используют автоматизированные установки производительностью 30 000 и более капсул в час. Капсулы, закрытые чашечками, подаются на машины автоматически из хранилищ. Автоматы отбраковывают нестандартные капсулы, ориентируют остальные в положении, удобном для наполнения, открывают крышечки, наполняют капсулы порошкообразными или гранулированными лекарственными веществами, закрывают их, приклеивают крышечки к доньшку капсулы (подплавленной лентой желатина или раствором поливинилового спирта), отбраковывают пустые (легко отсасываются, как имеющие меньшую массу) и отправляют на фасовку и упаковку. Дозирование осуществляют по объему с помощью поршневых, вакуумных, винтовых или вибрационных дозаторов (точность дозирования  $\pm 5\%$ ).

Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает в разъемных капсулах гранулированные антибиотики, препараты для лечения стенокардии и др.

#### Защита и покрытие капсул

Гелодуратовые, или глютоидные, капсулы (*capsulae geloduratae*, *capsulae glutoidales*) отличаются от желатиновых тем, что они обработаны спиртовым раствором формалина или парами формальдегида. При этом желатин переходит в глютин и теряет способность растворяться в воде и кислотах, растворяясь в щелочных жидкостях. Такие капсулы проходят желудок без изменения и распадаются в щелочном содержимом кишечника («кишечные» капсулы). Обработка капсул может быть проведена в эксикаторе, на дно которого кладут кусочки ваты, пропитанной официальным раствором формальдегида из расчета 1 мл раствора на 1 л объема эксикатора. Капсулы помещают на фарфоровой вкладке на кусочке марли и выдерживают в парах формальдегида 20—22 ч. Известны и другие способы обработки (например, в 4% спиртовом растворе формалина). Необходимо пользоваться свежеприготовленными капсулами, поскольку со временем глютоидные капсулы могут потерять способность растворяться в кишечном соке и, следовательно, будут проходить желудочно-кишечный тракт в неизмененном виде.

**Пленочные покрытия.** В связи с расширением номенклатуры препаратов, разрушающихся в кислой среде, вместо глютоидных капсул (более применимых в аптечном производстве), фармацевтическая промышленность пошла по линии использования кислотоустойчивых пленочных покрытий. Для этой цели твердые желатиновые капсулы об-

рабатывают 5% раствором ацетофталата целлюлозы в смеси ацетона со спиртом — 3:1 или добавляют ацетофталат в желатиновую массу.

Для получения капсул, устойчивых к влаге, пленки приготавливаются из стеариновой кислоты, поливинилацетата, ацетилованных моноглицеридов.

### Испытание и хранение капсул

При взбалтывании в течение 15 мин желатиновой капсулы (как вместилища) с 10 мл воды, нагретой до 35—40°C, жидкость должна быть прозрачной, без постороннего запаха и вкуса. Капсулы с крышечками должны быть упругими, нехрупкими, прозрачными, не содержать пузырьков воздуха, наплывов и механических загрязнений. Допустимые отклонения в массе содержимого капсулы: при массе до 0,1 г  $\pm 10\%$ , при массе более 0,1 г  $\pm 5\%$ .

Капсулы должны распадаться (освобождать лекарственные вещества) не более чем через 15 мин (по методике, указанной при описании таблеток). Если капсулы являются кишечнорастворимыми, они не должны распадаться в течение 2 ч в искусственном желудочном соке и в течение 1 ч в искусственном кишечном соке (методику см. при описании таблеток). Пустые и заполненные капсулы необходимо хранить в сухом помещении при температуре 15—20°C.

Перед приемом капсулы желатиновые, гелодуратовые и с покрытиями на несколько секунд погружают в холодную воду, после чего проглатывают, запивая несколькими глотками воды. Капсулы принимать значительно удобнее и проще, чем облатки; кроме того, они прочнее.

### МИКРОКАПСУЛЫ

Микрокапсулирование — это процесс заключения в оболочку микроскопических частиц твердых, жидких или газообразных лекарственных веществ. Размер заключенных в микрокапсулу частиц может колебаться в широких пределах: от 1 до 6500 мкм, т. е. до размера мелких гранул или капсул (6,5 мм). Наиболее широкое применение в медицине нашли микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм. Современная технология дает возможность наносить покрытия на частицы размером менее 1 мкм. Такие частицы с оболочками называют нанокапсулами, а процесс их производства — нанокапсулированием.

Капсулы с жидким и газообразным веществом имеют шарообразную форму, с твердыми частичками — обычно неправильную, поскольку пленка тонкая и фиксирует все неровности частичек. Содержание лекарственных веществ может варьировать в пределах от 15 до 99% массы микрокапсул.

В фармацевтической технологии микрокапсулирование стало применяться с конца 50-х — начала 60-х годов текущего столетия, в химической, полиграфической, косметической и других областях промышленности — несколько раньше.

Микрокапсулированием достигаются:

а) предохранение неустойчивых лекарственных препаратов от воздействия внешней среды (витамины, антибиотики, ферменты, вакцины, сыворотки и др.);

б) маскировка вкуса горьких и тошнотворных лекарств;

в) высвобождение лекарственных веществ в нужном участке желудочно-кишечного тракта (кишечно-растворимые микрокапсулы);

г) пролонгирование действия. Смесь микрокапсул, отличающихся размером, толщиной и природой оболочки, помещенная в оперкулированную капсулу в сочетании с гранулированным или порошкообразным

веществом, обеспечивает поддержание определенного уровня лекарства в организме и эффективное терапевтическое действие в течение длительного времени;

д) совмещение в одном вместилище несовместимых между собой в чистом виде (использование разделительных покрытий);

е) «превращение» жидкостей и газов в псевдотвердое состояние, т. е. в сыпучую массу, состоящую из микрокапсул с твердой оболочкой, заполненных жидкими или газообразными лекарственными веществами.

## Технология микрокапсулирования

Существующие методы микрокапсулирования делятся на три основные группы: физические, физико-химические и химические.

### Физические методы

Физические методы микрокапсулирования многочисленны. К ним относятся методы дражирования, распыления, напыления в псевдосжиженном слое, диспергирования в несмешивающихся жидкостях, экструзионные методы, электростатический метод и др. Суть всех этих методов заключается в механическом нанесении оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственных веществ.

Использование того или иного метода находится в зависимости от того, является ли «ядро» (содержимое микрокапсулы) твердым или жидким веществом.

**Метод дражирования.** Применим для микрокапсулирования твердых лекарственных веществ. Последние в виде однородной кристаллической массы (с требуемым размером частиц) во вращающемся дражировочном котле опрыскивается из форсунки раствором пленкообразователя. Образующиеся пленки высыхают в токе нагретого воздуха, подаваемого в котел. Толщина оболочки микрокапсулы зависит от температуры, концентрации и скорости пульверизации раствора пленкообразователя. Микрокапсулы с твердым ядром, получаемые методом дражирования, называются также микродраже.

**Метод распыления.** Применяется обычно для микрокапсулирования твердых веществ, которые перед этим должны быть переведены в состояние тонких суспензий. При получении таких микрокапсул, обычно имеющих жировую оболочку, ядра суспендируются в растворе или расплаве жировых веществ (воск, цетиловый спирт, моно- или дистеарат глицерина и др.) с последующим распылением и сушкой суспензии в распылительной сушилке. Получаемые сухие микрокапсулы имеют размер 30—50 мкм.

**Методы диспергирования в несмешивающихся жидкостях.** Применим для капсулирования жидких веществ. В частности, капельный способ (см. с. 583), применяемый для получения мягких капсул, может быть использован и для микрокапсул. Для этого скорость потока струи воды в наружной трубе должна быть настолько велика (например, 4,73 л/мин) по сравнению со скоростью движения жидкого лекарственного вещества и расплавленного пленкообразователя (например, 30 мл/мин), чтобы поток воды отрывал капельки требуемого размера.

Обычно этот способ технологически осуществляется следующим образом. Нагретую эмульсию масляного раствора лекарственного вещества, стабилизированную желатином (эмульсия типа М/В), диспергируют в охлажденном жидком парафине с помощью мешалки. В результате охлаждения мельчайшие капельки покрываются быстро застывающей желатиновой оболочкой. Застывшие шарики отделяют от жидкого парафина, промывают органическим растворителем и су-



шат. Размер микрокапсул, получаемых таким способом, обычно колеблется в пределах 100—150 мкм.

**Метод «напыления» в псевдосжиженном слое.** Этот метод применяется в аппаратах, принципиальная конструкция которых сходна с СП-30 и СГ-30, применяемых в таблеточном производстве или гранулировании.

Наиболее просто процесс напыления протекает при микрокапсулировании твердых лекарственных веществ. Твердые ядра сжижают потоком воздуха или другого газа и «напыляют» на них раствор (или расплав) пленкообразующего вещества с помощью форсунки. Затверждение жидких оболочек происходит в результате испарения растворителя или охлаждения, или того и другого одновременно.

В случае микрокапсулирования жидких лекарственных веществ последние эмульгируют (если они нерастворимы в воде) или растворяют (если они водорастворимы) при нагревании в водном растворе пленкообразователя (например, желатин). Нагретую эмульсию (раствор) разбрызгивают с помощью форсунки в псевдосжиженную систему с гидрофобизированным крахмалом. Капельки, представляющие собой жидкие микрокапсулы, попадая в эту систему, покрываются мельчайшими частицами крахмала, прилипающими к желатиновой оболочке, и быстро высыхают.

**Метод микрокапсулирования с помощью центрифугирования.** Под воздействием центробежной силы частицы капсулируемых лекарственных веществ (твердых или жидких) проходят через пленку раствора пленкообразователя, покрываются ею, образуя микрокапсулу. Пленкообразователями применяются вещества, растворы которых обладают достаточным поверхностным натяжением (желатин, натрия альгинат, поливиниловый спирт и некоторые др.) и оптимальной вязкостью. От этих параметров будет зависеть размер и форма микрокапсул.

**Электростатический метод микрокапсулирования.** Один из новых и оригинальных методов, разработанный в США. Предложен ряд приборов. Размер получаемых микрокапсул от 5 до 20 мкм.

#### Физико-химические методы

Основным физико-химическим методом является микрокапсулирование с использованием явления коацервации.

В настоящее время процесс коацервации высокомолекулярных соединений рассматривается как образование двухфазной системы в результате расслаивания. Одна фаза представляет собой раствор высокомолекулярного вещества в растворителе, вторая — раствор растворителя в высокомолекулярном веществе. Раствор, более богатый высокомолекулярным веществом, часто выделяется в виде капелек коацервата. При дальнейшем обезвоживании коацерваты переходят в осадок. Впоследствии оболочки капелек подвергают затверждению для повышения механической прочности микрокапсул, которая осуществляется различными способами (охлаждением, испарением растворителя и др.).

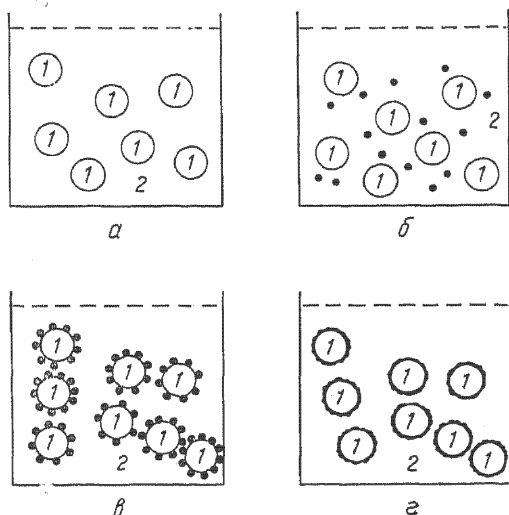
Необходимо различать простую и сложную коацервацию. Первая имеет место при взаимодействии раствора одного полимера и лекарственного (низкомолекулярного) вещества. Коацервация при взаимодействии двух полимеров называется сложной или комплексной.

**Метод простой коацервации.** Процесс образования микрокапсул простой коацервации протекает следующим образом (рис. 206).

Капсулируемое вещество (масло, масляные растворы витаминов, гормонов и других лекарственных препаратов) эмульгируют в раство-

Рис. 206. Схема микрокапсулирования методом простой коацервации.

а — дисперсия лекарственного вещества (1) в растворе полимера (2); б — коацервация — образование в растворе фаз с низким и высоким содержанием полимера; в — «ожерелье» из микрокапелек коацервата на поверхности капли масла; г — слияние микрокапелек коацервата и образование микрокапсулы.



ре желатина при 50 °С. Получается эмульсия М/В с возможной степенью дисперсности 2—5 мкм (рис. 206, а).

В раствор пленкообразователя (последний в данной системе является внешней средой) при постоянном помешивании добавляют 20% водный раствор натрия сульфата. Дегидратирующие свойства натрия

сульфата вызывают коацервацию желатина. Образуется гетерогенная жидкая система с неоднородным распределением в ней растворенного вещества (рис. 206, б), состоящая из двух фаз — обогащенной и обедненной молекулами растворенного вещества (желатина). Например, в 3% растворе желатина образуются две фазы с разным содержанием желатина: в коацерватном слое 2,02%, а в остальной — равновесной жидкости 0,98%.

Микрокапли коацервата с понижением температуры начинают концентрироваться вокруг капель масла, образуя вначале «ожерелье» из микрокапель коацервата (рис. 206, в). Затем микрокапли сливаются, покрывая каплю масла сплошной тонкой, пока жидкой пленкой желатина (рис. 206, г) — образуется микрокапсула.

Для застудивания оболочек микрокапсул смесь быстро выливают в емкость с холодным раствором натрия сульфата (18—20 °С).

Отфильтровывают микрокапсулы и промывают водой с целью удаления раствора натрия сульфата. Эта операция может быть проведена на нутч-фильтрах, рамных фильтрпрессах или с помощью центрифуг.

Оболочки микрокапсул содержат 70—80% воды. Сушка микрокапсул может быть тепловой (полочные конвективные сушилки, аппараты с виброкипящим слоем) или она может быть осуществлена с помощью адсорбентов (силикагелевые сушилки), обработкой водоотнимающими жидкостями (крепкий этанол) и другими способами.

Методом простой коацервации можно микрокапсулировать также твердые, водонерастворимые лекарственные вещества (сульфаниламиды, антибиотики, люминал и др.).

**Метод сложной коацервации.** Сложная коацервация сопровождается взаимодействием между положительными и отрицательными зарядами двух полимеров и вызывается обычно изменением рН. Сложные коацерваты могут быть одно-, двух- и трехкомпонентными. В однокомпонентных коацерватах оба полимера относятся к одной и той же группе химических соединений и частицы обоих являются амфионами (имеют равное количество положительных и отрицательных зарядов, амфотерные частицы). В этих системах положительные заряды одного амфиона притягиваются к отрицательным зарядам другого амфиона и наоборот. В двухкомпонентных коацерватах оба полимера являются разными соединениями и несут противоположные заряды: положительные макроионы — макрокатионы или отрицательные — макроанионы.

В этих системах взаимодействие происходит между соединениями микрокатион+макроанион. Трехкомпонентные коацерваты образуются при смешении амфиона, макроиона (макрокатиона или макроаниона) и солевых добавок, содержащих микроионы (катионы и анионы).

Разберем на примере коацерватов, состоящих из желатина и гуммиарабика, т. е. на примере двухкомпонентной коацервации, процесс образования микрокапсул с лекарственными веществами методом сложной коацервации.

Приготавливают 10% раствор желатина (рН 8,0). В 11% растворе гуммиарабика эмульгируют масло или масляный раствор лекарственного вещества. Обе жидкости смешивают мешалкой (температура смеси 50°C во избежание гелеобразования). Добавляют раствор едкого натра до рН смеси 6,5, при котором электрические заряды обоих полимеров становятся противоположными. Смесь разбавляют водой и 10% раствором уксусной кислоты, рН снижают приблизительно до 4,5. При этом значении рН макрокатионы желатина притягиваются к макроанионам гуммиарабика, капли коацервата обволакивают капельки капсулируемого масла и образуют оболочки. Для дубления оболочек микрокапсул добавляют 37% раствор формальдегида. После затверждения оболочек температуру смеси понижают до 10°C, а рН увеличивают до 9,0 для еще большей прочности оболочки. После этого микрокапсулы сушат и подвергают просеву для выделения фракции необходимого размера.

В случае микрокапсулирования водорастворимых лекарственных веществ используют выделение новой фазы в среде органического растворителя, а в качестве материала оболочки — эфиры целлюлозы, силоксановые полимеры, поливинилхлорид и некоторые другие полимеры.

Разберем в качестве примера микрокапсулирование витаминов С и В. Тонко измельченные препараты диспергируют в растворе пленкообразователя: аскорбиновую кислоту в растворе этилцеллюлозы в метилэтикетоне или ацетилцеллюлозы в ацетоне, тиамин хлорид — в растворе ацетофталата целлюлозы в смеси ацетона и гексана. При медленном добавлении в эти системы высокомолекулярного осадителя (полисилоксановая жидкость) выделяется новая дисперсная фаза, которая в виде микрокапель локализуется вокруг кристалликов аскорбиновой кислоты, сливаясь затем в сплошную оболочку. Последующие операции обычные: отверждение оболочек микрокапсул, отделение микрокапсул от дисперсионной среды, промывка и сушка.

#### Химические методы

Получение микрокапсул химическим методом основано на реакции полимеризации и поликонденсации на границе раздела фаз вода — масло. Для получения микрокапсул этим методом в масле растворяют лекарственное вещество, мономер (например, метилметакрилат) и катализатор реакции полимеризации (например, перекись бензоила). Полученный раствор нагревают 15—20 мин при температуре 55°C и вливают в водный раствор эмульгатора. Образуется эмульсия типа М/В, которую выдерживают 4 ч для завершения полимеризации. Полученный полиметилметакрилат, нерастворимый в масле, образует вокруг капелек последнего плотную оболочку. Сформировавшиеся микрокапсулы отделяют от среды, промывают и сушат.

#### Применение микрокапсул

В настоящее время в виде микрокапсул выпускают ряд лекарственных веществ: витамины, антибиотики, противовоспалительные, мочегонные, сердечно-сосудистые, антиастматические, противокашлевые,

сиотворные, противотуберкулезные и т. д. Помимо того, микрокапсулы могут быть использованы в виде спансул, а также в форме таблеток, суспензий и в ректальных капсулах. В настоящее время исследуется возможность применения микрокапсул в инъекциях, глазных каплях, имплантационных таблетках. Большой интерес представляют пластырные ленты с нанесенным тончайшим слоем микрокапсулированных лекарственных веществ.

Микрокапсулирование открывает интересные возможности при использовании ряда лекарственных веществ, которые нельзя реализовать в обычных лекарственных формах. Иллюстрацией возможностей капсулирования является применение нитроглицерина в микрокапсулах. Обычный нитроглицерин в подъязычных таблетках или в каплях (на кусочке сахара) обладает кратковременным периодом действия. Микрокапсулированный нитроглицерин обладает способностью длительно высвобождаться в организме. Особенно эффективно сочетание обычного (быстровсасывающегося) нитроглицерина совместно с микрокапсулированным.

#### Раздел IV

### ГАЗООБРАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

#### ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

К газообразным лекарствам относятся прежде всего лекарственные вещества, по агрегатному состоянию представляющие собой газы (кислород, углекислый газ, закись азота и др.).

Они поступают в аптечную сеть в стальных баллонах, в которых они находятся под большим давлением. Баллоны окрашены в определенный цвет в зависимости от содержащегося в них газа. Например, баллоны с кислородом окрашены в голубой цвет, с углекислотой — в черный и т. д. Непосредственно населению из аптек отпускается только кислород в специальных прорезиненных подушках с резиновой трубкой и мундштуком, который служит для вдыхания. Все остальные газы передаются непосредственно в баллонах в лечебные учреждения и там уже используются для различных целей в специальных аппаратах. Правила обращения (отпуск, хранение) с газами в баллонах изучаются в курсе медицинского товароведения.

Более типичны для этого раздела лекарства, представляющие собой дисперсные системы, в которых дисперсионная среда всегда является газом, а дисперсной средой могут быть как твердые (система Т/Г), так и жидкие (система Ж/Г) вещества. Системы Т/Г носят название дымы или пыли, а системы Ж/Г — туманы. Ввиду того что в обоих системах твердые и жидкие вещества имеют обычно коллоидную дисперсность, они получили общее название «аэрозоли». К газообразным лекарственным формам обычно относят также так называемые пенные аэрозоли. Название это неудачно, поскольку аэрозоль и пена как аэродисперсные системы являются своего рода антиподами.

В первом случае дисперсной фазой являются жидкие или твердые частицы, во втором — газ (воздух). Дисперсионной средой аэрозоля служит газ (воздух), пены — жидкость. Иначе говоря, пена — это система Г/Ж. Аэрозоли — свободно дисперсные бесструктурные системы, пены — связнодисперсные образования. В аэрозолях частицы легкоподвижны, в пенах они могут совершать только колебательные движения. Пенные «аэрозоли» получают подобно типичным аэрозолям с помощью аэрозольных баллонов, являющихся генераторами аэродисперсных систем.

Аэрозоли как форма применения различных лекарственных веществ имеет много достоинств. Основное из них заключается в высокой дисперсности и легкой подвижности частиц дисперсной фазы — факторов, в значительной степени повышающих фармакологическую активность лекарств. При вдыхании аэрозоля лекарство не претерпевает тех изменений, которые имеют место при приеме внутрь, т. е. отсутствуют факторы воздействия на лекарство желудочного и кишечного сока с их активными ферментами, барьер печени, потери лекарства. Аэрозоли имеют также ряд преимуществ перед инъекцией лекарств подкожно, внутримышечно и внутривенно; прежде всего отсутствует фактор боли.

#### АЭРОЗОЛИ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ИНГАЛЯЦИЙ

Аэрозоли для индивидуальных ингаляций можно получать в различных системах карманных ингаляторов. Один из простейших карманных ингаляторов для вдыхания порошков представлен на рис. 207. Пользуются ингалятором следующим образом. В колпачок 5 насыпают порошок до внутренней отметки и эту дозу высыпают в цилиндр с мелким ситом 2, предварительно вынув его из дна 1. Затем в цилиндр 2 вставляют цилиндр 3 с крупным ситом и насадку для ингаляции 4, после чего вводят порошок в нос.

Пары летучих веществ для ингаляций могут давать как жидкие, так и твердые лекарственные формы. Используются преимущественно пары летучих жидкостей.

К числу твердых летучих веществ нужно отнести нюхательные соли, которые были популярны в первой половине XIX века. Основой нюхательных солей был аммония карбонат, который легко разлагался на аммиак и угольную кислоту. Аммония карбонат пропитывали душистыми веществами, иногда увлажняли нашатырным спиртом и отпускали в герметически закрытых склянках.

Летучими жидкими лекарственными веществами пропитывают вату или другой материал с большой поверхностью и отпускают в виде нюхательных ват. Для использования их предложены карманные ингаляторы.

**Ингафен (Ingafenum).** Тампоны из пористого материала пропитывают смесью: основания фенамина 0,32 г, ментола 0,05 г и эфирных масел — эвкалиптового 0,12 и лавандового 0,06 г.

**Ингакамфа.** Летучая жидкость следующего состава: камфоры 0,3 г, ментола 0,17 г, метилового эфира салициловой кислоты 0,08 г и эвкалиптового масла 0,1 г.

В стационарных условиях аэрозоли получают с помощью ингаляторов, многочисленные конструкции которых предложены в пос-

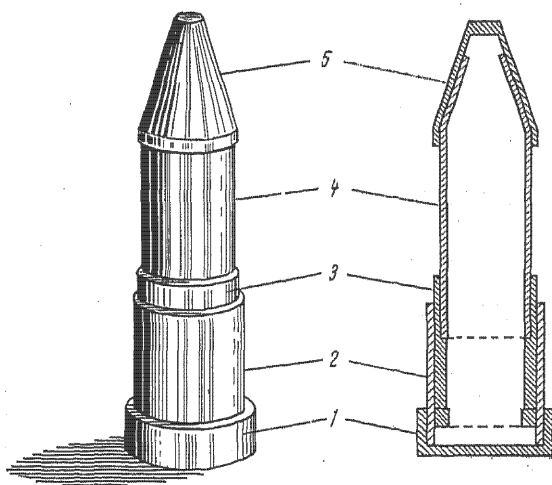


Рис. 207. Карманный ингалятор для вдыхания порошков. Объяснение в тексте.

леднее время. Распыление, диспергирование лекарств в этих ингаляторах происходит под воздействием либо пара, либо сжатого воздуха, либо с помощью форсунок. Более подробно эта аппаратура описана в курсе медицинского товароведения. Технология исходных ингаляционных растворов или жидких смесей не отличается чем-либо существенным от технологии обычных лекарств.

## **АЭРОЗОЛЬНЫЕ УПАКОВКИ**

### **Краткая историческая справка**

Первые аэрозольные упаковки появились в 30-х годах в Европе, когда Ротхейм (Норвегия) начал упаковывать в баллончики под давлением краски в смеси с пропаном и бутаном. Такие упаковки в настоящее время представляют музейную редкость. Последующие попытки были осуществлены в 1937 г. Иддингсом, применившим для заполнения баллонов низкотемпературный метод. Среди пропеллентов, которые он использовал, впервые упоминается фреон-12.

Во время второй мировой войны инициативу в области разработки аэрозольных упаковок захватили США. В США аэрозольная упаковка была создана в 1941 г. Она представляла собой средство для уничтожения насекомых. В промышленном масштабе производство аэрозольных упаковок началось сразу после второй мировой войны и успешно развивается в настоящее время во всех странах.

Самую большую группу составляют средства бытовой химии. К ним относятся инсектициды, инсектофунгициды, репелленты, дезодоранты, дезинфицирующие средства, лаки, краски, средства для подкрашивания белья, пятновыводители, средства для ухода за обувью, мебелью. Ассортимент аэрозолей технического назначения включает смазочное масло, антикоррозионные покрытия, защитные пленки, составы, очищающие механизмы от масла. В ряде стран в аэрозольных упаковках выпускают пищевые продукты: кремы, сбитые сливки, приправки для салатов, майонез, томатный соус, сливочное масло и др. Аэрозольные баллоны с успехом применяют для упаковки туалетных вод, духов, одеколонов.

Интенсивное развитие науки и техники, особенности в области медицины способствовали развитию промышленности медицинских и фармацевтических аэрозолей.

Первая медицинская аэрозольная упаковка, выпущенная в 1955 г. в США, была предназначена для ингаляции.

В СССР промышленное производство фармацевтических аэрозолей было организовано в 1969 г., когда на Опытном заводе ХНИХФИ был выпущен аэрозольный ингаляционный препарат «Ингалипт» для лечения острых и хронических заболеваний полости рта и носоглотки.

### **Общая схема устройства аэрозольной упаковки и ее составные части**

На рис. 208 показана общая схема аэрозольной упаковки, которая состоит из металлического, пластмассового или стеклянного баллона 1 (контейнера), клапанного устройства 2 с распылительной головкой 3 и сифонной трубкой 4. Поверх распылительной головки обычно надевается защитный колпачок, который предохраняет ее от случайного нажима.

На рис. 209 представлена общая схема стандартного клапанного устройства, выпускаемого заводом «Аэрозоль» (Рига). При нажатии головки 1 шток 5 перемещается вниз, образуя затвор между кольцевым

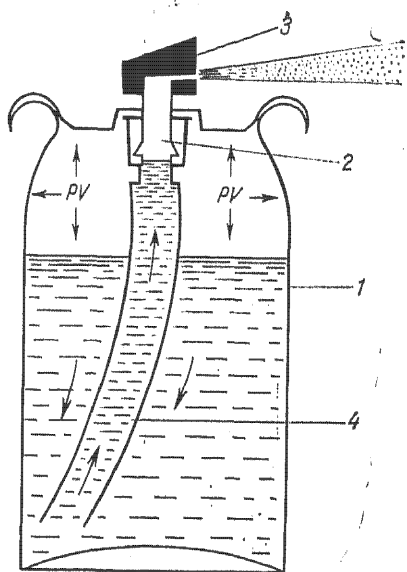


Рис. 208. Общая схема аэрозольной упаковки. Объяснение в тексте.

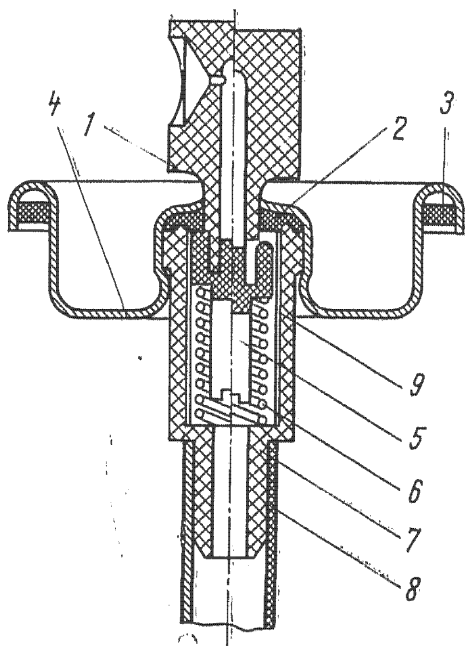


Рис. 209. Клапанное устройство. Объяснение в тексте.

выступом 9 и ниппелем 2. Смесь под давлением по сифонной трубке 8, надетой на капроновый карман 7, через кольцевой паз и зазор поступает в головку. Пружина 6 служит для возвращения головки в первоначальное положение. Корпус клапана 4 герметически крепится к баллону с помощью резиновой прокладки 3.

Имеется очень много конструкций клапанных устройств в зависимости от назначения: клапаны для жидких продуктов, пен, вязких продуктов, порошков и суспензий, дозирующие клапаны и клапаны специального назначения.

При создании аэрозольных упаковок медицинского назначения используют большой набор разнообразных веществ, подразделяя их на 4 основные группы: активные вещества, растворители, вспомогательные вещества, пропелленты (эвакуирующие газы).

Активные, или лекарственные, вещества являются основной частью аэрозольной рецептуры, обеспечивающей лечебный эффект. Лекарственные препараты всех фармакологических групп могут быть использованы в качестве активных веществ.

Растворителями, применяемыми в производстве аэрозольных упаковок, являются органические растворители и вода, которые служат для получения раствора активных веществ, совмещающихся с пропеллентами.

Вспомогательные вещества предназначены для обеспечения лучшей формы выдачи лекарственного вещества. С помощью вспомогательных веществ аэрозольные препараты могут быть получены в виде раствора, мази, эмульсии, линимента, пластической пленки, пасты, пены. В качестве вспомогательных веществ используются поверхностно активные вещества всех трех классов: анионоактивные, катионоактивные и неионогенные. Это четвертичные аммониевые основания, сложные эфиры на базе высших и низших гликолей. Первичные алифатические амины, различные производные ланолина, сульфиро-

ванные минеральные и растительные масла, оксигилированные спирты, амиды, амины, твины, спаны, эфиры на базе глицерина, этилолеат, кремофор, кремолан, триэфиры пентаэритрита, микрокристаллическая целлюлоза лаураты и миристаты триэтанолamina и многие другие.

К четвертой группе основных веществ, входящих в состав аэрозольной упаковки, относятся пропелленты (эвакуирующие газы), подробные сведения о которых будут приведены ниже.

## Пропелленты

Пропелленты, или эвакуирующие газы, служат для создания давления в аэрозольной упаковке. В качестве пропеллентов используется около 20 газообразных веществ.

Пропелленты классифицируются по величине давления насыщенных паров, по агрегатному состоянию при 20°C и атмосферном давлении и по химической природе.

По величине давления насыщенных паров пропелленты подразделяют на основные и вспомогательные. Индивидуальные вещества, которые при 20°C образуют избыточное внутреннее давление в упаковке (не ниже 2 атм), называют основными пропеллентами. Для снижения давления основные пропелленты комбинируют со вспомогательными, которые имеют низкое давление насыщенных паров (около 1 атм). Вспомогательные пропелленты не могут служить выталкивающими агентами и добавляются к основным для получения смеси с требуемым давлением насыщенных паров.

По агрегатному состоянию все вещества, применяемые в качестве пропеллентов в аэрозольных упаковках, делятся на три основные группы:

1. Сжиженные газы: а) фторорганические соединения (фтор и фторхлоруглеводороды, т. е. фреоны); б) углеводороды парафинового ряда (пропан, бутан, изобутан и др.); в) хлорированные углеводороды (винилхлорид, метилхлорид и др.).

2. Сжатые (трудносжимаемые) газы — азот, закись азота и т. д.

3. Легколетучие органические растворители (метилхлорид, этилхлорид).

### Сжиженные газы

Фторорганические соединения (фреоны) благодаря способности совмещаться со многими органическими растворителями, химической инертности и нетоксичности являются основной группой веществ, применяемых в качестве пропеллентов. Фреоны относятся к фторхлорзамещенным углеводородам ряда метана, этана, циклобутана и др. Наиболее распространены в производстве фармацевтических и медицинских аэрозолей фреоны 11, 12, 114 и C-318.

**Фреон-11** (трихлорфторметан  $\text{CCl}_3\text{F}$ ). Широко применяется в производстве аэрозольных упаковок в качестве вспомогательного пропеллента в смесях с пропеллентами высокого давления. Он является широким растворителем, но вещества, содержащие азот, имеют в нем ограниченную растворимость. Чем выше относительная молекулярная масса азотсодержащих веществ и содержание атомов азота в молекуле, тем меньше их растворимость. В водных растворах фреон-11 не употребляется.

**Фреон-12** (дихлордифторметан  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ). Пропеллент высокого давления и поэтому используется в большинстве случаев в смесях с фреоном-114, фреоном-11 и др. Он химически инертен, нетоксичен, термостоек и не корродирует металлических сплавов (за исключением латуни



и сплавов магния). Является хорошим растворителем и неограниченно совмещается при комнатной температуре со многими органическими растворителями.

**Фреон-114** (дихлортетрафторэтан  $C_2Cl_2F_4$ ). По сравнению с другими фреонами является плохим растворителем. С глицеролами и сложными эфирами он совмещается ограниченно. Однако благодаря высокой химической стабильности нашел широкое применение в производстве аэрозольных упаковок. Единственное, что ограничивает его применение, — высокая стоимость.

**Фреон-С-318** (октафторциклобутан  $C_4F_8$ ). Нетоксичен и является самым инертным в химическом отношении фреоном из всей группы фторхлорзамещенных углеводородов. Фреон С-318 не имеет запаха, вкуса, негорюч, невзрывоопасен и не подвергается воздействию бактерий. В связи с тем что фреон С-318 является неполярным соединением с высокими относительной молекулярной массой и относительной плотностью, он плохо растворяет как жидкие, так и твердые вещества, поэтому почти не действует на резины и пластмассы.

У всех рассмотренных выше фреонов регламентируются следующие показатели: содержание влаги, содержание фреона в весовых процентах и соотношение фреонов в смеси, сухой остаток, содержание кислорода в газовой фазе, содержание непредельных соединений, кислотность.

Углеводороды парафинового ряда стабильны в водных средах и легче воды, поэтому употребляются главным образом в водных растворах. В связи с горючестью их не используют в составах, где присутствуют органические растворители или другие огнеопасные вещества. Из насыщенных парафиновых углеводородов в производстве аэрозольных упаковок применяются пропан, бутан, изобутан, пентан, изопентан, гептан и др. Наиболее употребительны их смеси с фреонами, которые при определенных соотношениях компонентов не дают вспышки. При помощи таких смесей за рубежом снижают себестоимость пропеллентов.

#### Сжатые газы

Из сжатых газов в чистом виде или в виде смесей обычно применяют азот, закись азота, двуокись углерода и аргон.

**Азот.** Нетоксичен и химически инертен в отношении аэрозольного баллона и его содержимого. Однако важным его недостатком как пропеллента является то, что начальное давление в баллоне не остается неизменным с момента использования упаковки, а с каждым разом становится все меньше. Кроме того, распыление возможно лишь с применением специального клапанного устройства.

**Закись азота.** Представляет собой газ, растворимый в воде, имеющий склонность к реакциям окисления и восстановления. Закись азота не взрывается, не взаимодействует с резиновыми и пластмассовыми деталями упаковок. Однако при использовании закиси азота в качестве пропеллента следует обратить внимание на то, что в присутствии достаточно сильных окислителей (перманганат калия и т. п.) она может разлагаться и окисляться с образованием двуокиси азота. Кроме того, имеются сведения, что закись азота может принимать участие в процессах коррозии.

**Двуокись углерода.** Двуокись углерода по сравнению с другими сжатыми газами хорошо растворяется в воде, образуя угольную кислоту, снижающую рН водного раствора, а также реагирующую со многими веществами. Некоторые авторы рекомендуют применение твердой двуокиси углерода, приготовленной в виде бесконечных ни-

тей. Время испарения 1 г нити при комнатной температуре составляет около 8 ч. Однако вопрос о применении двуокиси углерода в такой форме до настоящего времени остается дискуссионным.

**Аргон.** В отношении его преимуществ и недостатков справедливо все сказанное выше об азоте. Следует отметить, что аргон значительно дороже азота.

### Легколетучие органические растворители

Эта группа пропеллентов представлена в основном следующими веществами: винилхлоридом, этилхлоридом, метилхлоридом и метилхлороформом. Они употребляются не в отдельности, а только в смеси с фреонами для снижения давления насыщенных паров основных пропеллентов. Применение хлорпроизводных пропеллентов оказалось выгодно экономически, но они разрушают пластмассовые и резиновые упаковки, склонны к гидролизу, причем с повышением температуры скорость гидролиза быстро растет. Перечисленные выше отрицательные качества явились причиной того, что хлорзамещенные углеводороды не нашли широкого применения в производстве фармацевтических аэрозолей.

Медицинские аэрозоли, выдаваемые из упаковок в различных формах по способу применения в лечебной практике классифицируют на две большие группы: 1) средства, заменяющие лекарства для внутреннего употребления (ингаляционные аэрозоли); 2) средства для наружного применения.

### Производство аэрозольных упаковок

Аэрозольные лекарственные формы производятся на заводах в отдельных цехах, где осуществляются три основных комплекса технологических операций: приготовление препаратов (активных веществ), приготовление смеси пропеллентов (эвакуирующих газов) и собственно заполнение аэрозольных баллонов.

Приготовление препаратов по заданной рецептуре производится в закрытых реакторах. Готовый препарат из реактора перекачивают или передавливают в сборники, откуда он самотеком или под давлением подается на линию заполнения к аппарату дозировки препарата. Смеси пропеллентов приготавливаются в специальных помещениях. Технологические операции, связанные с приготовлением пропеллентов, различаются в зависимости от того, как транспортируется пропеллент к линии заполнения. Транспортирование можно осуществлять либо с помощью насоса, либо под давлением, создаваемым инертным газом — азотом или парами самих пропеллентов. Третий комплекс технологических операций — собственно заполнение. Линия заполнения может представлять собой либо серию отдельных полуавтоматов, либо автоматическое оборудование, компактно объединенное в одну линию согласно последовательности технологических операций.

Линии заполнения аэрозольных баллонов классифицируют по производительности: 1) малой мощности: 10—25 шт. в минуту (2—5 млн. шт. в год); 2) средней мощности: 50—70 шт. в минуту (10—15 млн. шт. в год); 3) большой мощности: 100 шт. и более в минуту (20 млн. шт. и более в год).

На линии большой и средней мощности устанавливают высокопроизводительное автоматическое оборудование. Линии малой мощности могут быть как автоматизированными, так и поточными, с использованием ручного труда.

Цех по производству аэрозольных лекарственных форм может

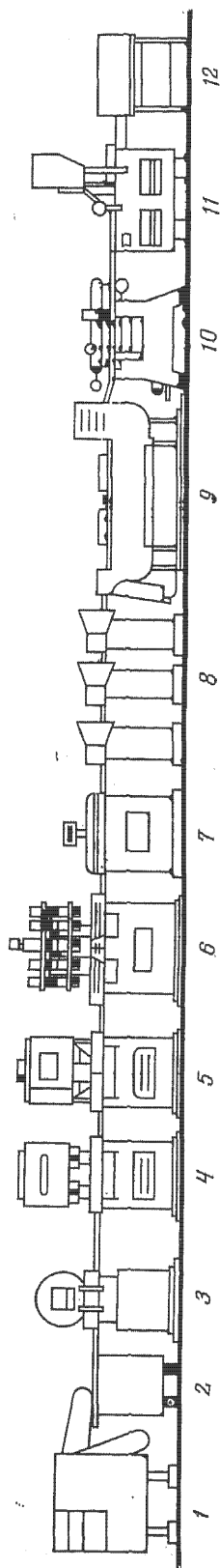


Рис. 210. Автоматическая линия для производства аэрозольных упаковок. Объяснение в тексте.

иметь 2—3 линии с общей производительностью 20—25 млн. шт. в год. Большинство зарубежных заводов имеет именно такую мощность.

Примером автоматической линии производительностью 10 млн. шт. в год (300 шт. в час) может служить линия, установленная в аэрозольном цехе Ленинградского производственного объединения «Октябрь». На этой линии установлены отечественные автоматы и полуавтоматы, а также автоматы одной из швейцарской фирмы. Технологическая схема производства аэрозольных упаковок на этой линии, а также схемы некоторых автоматов представлены на рис. 210. Операции по заполнению аэрозольных баллонов осуществляют следующим образом.

Пустые баллоны подают к автомату — питателю вибрационного механического типа 1. Из автомата-питателя баллоны, ориентированные горловиной вверх, поступают на приемный стол транспортера 2, где накапливаясь, обеспечивают непрерывность подачи их на линию. С приемного стола баллоны поступают на центральный транспортер и перемещаются к автомату для продувки 3. Для дозирования и розлива жидких препаратов в баллоны на линии установлен автомат роторного типа 4. Препарат по трубопроводу непрерывно подается к автомату. Затем в перемещающийся по центральному транспортеру баллон вручную вставляют клапан с трубкой. Закрепление клапана производится на автомате роторного типа 5. Для заполнения баллона пропеллентом и его дозировки также служит автомат роторного типа 6. Пропеллент под давлением подается к автомату по трубопроводу.

Правильность наполнения проверяют на автоматических весах 7. Допускается выборочная проверка на обычных почтовых весах. Упаковки с отклонениями от требуемой массы удаляют с транспортера. Проверенные упаковки поступают на полуавтомат для проверки работы клапанного устройства 8, а затем на полуавтоматическую установку для проверки баллона и клапана на герметичность 9, которая представляет ванну с водой до 40—50°C. Годность упаковок определяют визуально. При появлении пузырьков оператор удаляет упаковку из ванны. Из сушильной камеры упаковки по транспортеру и специальному переходу поступают на наклонный лоток загрузки, который ориентирует упаковку в горизонтальное положение и прокачивает через этикетировочный автомат 10. Затем упаковки снова ориентируются в вертикальное положение лотком и подаются на автомат 11, где на корпус клапана надевается предохранительный колпачок. Этим автоматом линия заканчивается.

При дальнейшем перемещении упаковка проходит через счетчик готовых изделий и поступает на упаковочный стол 12. Упаковка готовых изделий в тару для транспортировки осуществляется вручную и складывается из следующих операций: проверки работы клапана, надевания защитного колпачка, наклейки этикетки, укладки в пеналы инструкции, баллона и распылителя, обандероливания пенала, отправки готовой продукции на склад. При транспортировке коробки и ящики с препаратами следует оберегать от ударов, падения, механических повреждений. Хранят аэрозольные упаковки при температуре не выше 40 °С.

#### **АЭРОЗОЛИ. ЗАМЕНЯЮЩИЕ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ**

К аэрозольным препаратам, заменяющим лекарства для внутреннего употребления, относится обширная группа аэрозолей, получивших название ингаляционных. Они выделяются из аэрозольной упаковки в форме раствора или порошка. Размер аэрозольных частиц 0,5—10 мкм. Широкому внедрению ингаляционных аэрозолей способствовал прямой контакт действующих веществ с патологическими объектами и достижение терапевтического эффекта при значительно меньших дозах, чем при использовании этих же медикаментов в других лекарственных формах.

В состав аэрозолей для внутреннего употребления входят средства для лечения легочных и простудных заболеваний, симптоматические средства, облегчающие приступы бронхиальной астмы, приступы удушья при эмфиземе легких и спазмах бронхов, а также многочисленные средства для лечения заболеваний внутренних органов и заменяющие соответствующие инъекции.

В качестве активных веществ в ингаляционных аэрозолях используются кортикостероиды, антибиотики, препараты сердечных гликозидов, нитрофураны, сульфаниламиды, эфирные масла, различные антисептики и многие другие. Например, препарат «Ингалипт» представляет собой водный раствор сульфаниламидов, антисептиков, корригентов и эфирных масел. Препараты «Эвкамен» и «Каметон», предназначенные для лечения катаров верхних дыхательных путей, включают ментол, эвкалиптовое, камфорное, касторовое и оливковое масла, спиртовой раствор фурацилина и хлорэтон. Для уменьшения реактивных явлений и ускорения процесса заживления ран после тонзиллэктомии предложен аэрозольный препарат «Грамезол», представляющий собой смесь грамицидина, ментола, анестезина и этилового спирта. В ХНИХФИ создана аэрозольная форма «Эфедрола», ранее выпускавшегося промышленностью в форме таблеток. В числе других препаратов, которые уже используются или будут использоваться как в Советском Союзе, так и за рубежом, следует назвать сердечные и противоревматические средства, инсулин, диуретики и др. Они с успехом могут заменять инъекции, что, естественно, отразится на их спросе, масштабы которого сейчас трудно определить.

#### **АЭРОЗОЛИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Фармацевтические аэрозоли для наружного применения занимают важнейшее место среди аэрозольных лекарственных форм и широко используются в дерматологии и хирургии, гинекологии, акушерстве и проктологии. Теоретически и практически все заболевания местного характера можно лечить аэрозольными препаратами, которые могут быть получены в форме раствора, мази, эмульсии, пасты, порошка и пластической пленки.

В качестве активных лекарственных веществ в дерматологических аэрозольных формах используются: антибиотики, кортикостероиды, антисептики, анестетики и др.

Пропеллентами служат фреоны 11, 12, 114, С-318, которые в местной терапии нередко перестают играть роль нейтральных веществ — носителей и могут давать самостоятельный терапевтический эффект, но могут действовать и отрицательно как раздражители.

Самостоятельное значение в практике лечения ожогов приобрели аэрозольные препараты, обеспечивающие быстроту и равномерность нанесения препарата на раневую поверхность, возможность оказания помощи в максимально ранние сроки после ожога, доступность использования в домашней аптечке и др. Хорошие результаты получены при фармакологическом испытании отечественного аэрозольного препарата «Фадезин», содержащего антисептические и обезболивающие лекарственные вещества, витамины, рыбий жир. Создан антибиотический аэрозольный препарат «Легратетрин», активными компонентами которого являются левомицетин, грамицидин и тетрациклин. Разработана технология получения мазевых аэрозолей с антибиотиками на основе винилина и линетола, а также технология получения суспензионных аэрозолей, содержащих неомицин и тетрациклин в сочетании с кортикостероидами. В настоящее время изучена возможность включения продигозана в противоожоговые аэрозольные рецепты.

Применение аэрозолей в форме пластических пленок значительно облегчает лечение ран и особенно ожогов. Пластические пленки в дерматологии могут служить фиксаторами, местными локализаторами, пролонгаторами действия лекарственных веществ, а также для закрытия и защиты раны от контактной инфекции из воздуха и инфицирования ее окружающей кожей.

Разработаны рецепты на основе поливинилбутиральюда — для обработки операционного поля, а также на основе поливинилпирролидона и поливинилбутирала — для закрытия донорских участков и фиксации кожного лоскута при пластических операциях. С целью профилактики пиодермий предложен препарат «Неотизоль», включающий в свой состав неомицин и образующий на поврежденной поверхности прозрачную пленку. Для защиты кожи, подготовки операционного поля, закрытия операционных швов разработан аэрозольный препарат «Буметол», в состав которого входят смола БМК-5, фурацилин, линетол, ацетон.

Специальными областями применения аэрозольных лекарственных форм являются гинекология, акушерство и проктология. Нередко в этих областях имеются те же показания к применению аэрозолей, что в дерматологии и хирургии. Наряду с этим аэрозоли применяются в качестве концентративных средств, для борьбы с вагинальными инфекциями при пuerперальной, послеабортной инфекции матки, в случае эндометрита и для гигиены влагалища.

## Раздел V

### СТЕРИЛЬНЫЕ И АСЕПТИЧЕСКИ ПРИГОТОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА

В окружающей природе — воде, воздухе, почве — обитают микроорганизмы. Особенно много их в почве: в 1 г ее содержится миллиарды бактерий, грибов, актиномицетов, простейших. Поэтому понятно, какое большое значение имеет соблюдение чистоты в аптечной работе, в особенности изолирование помещения, где готовятся лекарства.

С точки зрения обязательности отсутствия микроорганизмов (стерильности) лекарственные формы можно разделить на следующие группы:

1. Отпускаемые нестерильными — суппозитории, эмульсии, настои и отвары, микстуры, сборы, порошки. Действительно, следует ли добиваться полной стерильности суппозитория, если прямая кишка, куда они вводятся, изобилует микробами. Лекарства, назначаемые внутрь, также могут быть нестерильными, поскольку ротовая полость богата микробами.

2. Отпускаемые обязательно стерильными — впрыскивания и вливания, вводимые в организм через полую иглу с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Эти специфические лекарственные формы известны под общим названием инъекций (*injectiones*). Различие между впрыскиванием (*injectio*) и вливанием (*infusio*) заключается в том, что первые представляют собой сравнительно небольшие количества жидкости, вводимые с помощью шприца, а вторые — большие количества жидкости, вводимые с помощью аппарата Боброва или других приспособлений. Поскольку термин *injectio* (*infusio*) одновременно означает процесс введения лекарства, то для более точного обозначения инъекции как лекарственной формы предложены и другие названия: *Liquor injectabilis* — инъекционная жидкость, *Injectabile* — впрыскиваемое. ГФХ принят более общий термин — *Formae medicamentorum pro injectionibus*.

Обязательно стерильными, помимо впрыскиваний и вливаний, отпускаются также глазные капли и примочки.

3. Отпускаемые как нестерильными, так и стерильными (по указанию врача) мази, присыпки, пластыри. Требование стерилизации часто не лишено основания. Например, зарегистрированы случаи заражения столбняком при использовании нестерильных присыпок.

#### ГЛАВА 48

### СПОСОБЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ. АСЕПТИКА

#### СПОСОБЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Стерилизацией, или обеспложиванием, называется процесс полного уничтожения в объекте (лекарства, в частности) жизнеспособной микрофлоры. К современным методам стерилизации относятся: 1) термическая стерилизация; 2) стерилизация ультрафиолетовыми лучами; 3) радиационная стерилизация; 4) ультразвуковая стерилизация; 5) стерильная фильтрация; 6) химическая стерилизация.

#### Термическая стерилизация

При термической стерилизации происходит пирогенетическое разрушение протоплазмы микробных клеток или ее необратимая коагуляция; повреждаются также ферментные системы. Термические методы наиболее широко применяются как в аптечных, так и в заводских условиях. Стерилизация лекарств и предметов, используемых для их приготовления, термическим путем проводится в строгом соответствии с химическими и физическими свойствами стерилизуемых объектов. Очевидно, что металлический шпатель будет стерилизоваться иначе, чем раствор какого-нибудь нестойкого лекарственного средства.

#### Стерилизация влажным жаром

Как правило, все микроорганизмы, в том числе споры, более чувствительны к действию влажного жара, чем сухого. По этой причине влажный жар является более принятым стерилизующим агентом, чем

сухой. В фармацевтической практике находят применение следующие виды стерилизации влажным жаром: автоклавирование, стерилизация текучим паром и дробная стерилизация.

**Автоклавирование.** Этот вид стерилизации рассчитан на нагревание помещенного в герметическую камеру объекта чистым насыщенным паром при давлении выше атмосферного.

Автоклавирование является основным методом термической стерилизации. Проводится в аппарате, называемом автоклавом, простейшая конструкция которого показана на рис. 211. Автоклав необходимо рассматривать как разновидность парового котла с тем же эксплуатационным режимом.

О давлении пара в котле судят по манометру (пружинному или мембранному), установленному с лицевой стороны автоклава. Шкала манометра градуирована в технических атмосферах, и пока в автоклаве давление пара равно наружному, стрелка манометра стоит на нуле. Как только давление в автоклаве будет превышать 1 атм, стрелка начнет подниматься. Следовательно, манометр не показывает атмосферного давления. Давление, показываемое манометром, называется избыточным (ати) в отличие от полного, или абсолютного, давления в автоклаве (ата). Для перехода от манометрического давления (ати) к абсолютному (ата) нужно к первому прибавить 1 атм. Если, например, манометр показывает 1 ати, то абсолютное давление будет 2 ата. Каждому давлению соответствует определенная температура. Таким образом, зная давление пара, можно определить его температуру, пользуясь с этой целью таблицей, выдержка из которой приводится в табл. 23.

Таблица 23

Зависимость температуры чистого насыщенного пара при различном давлении

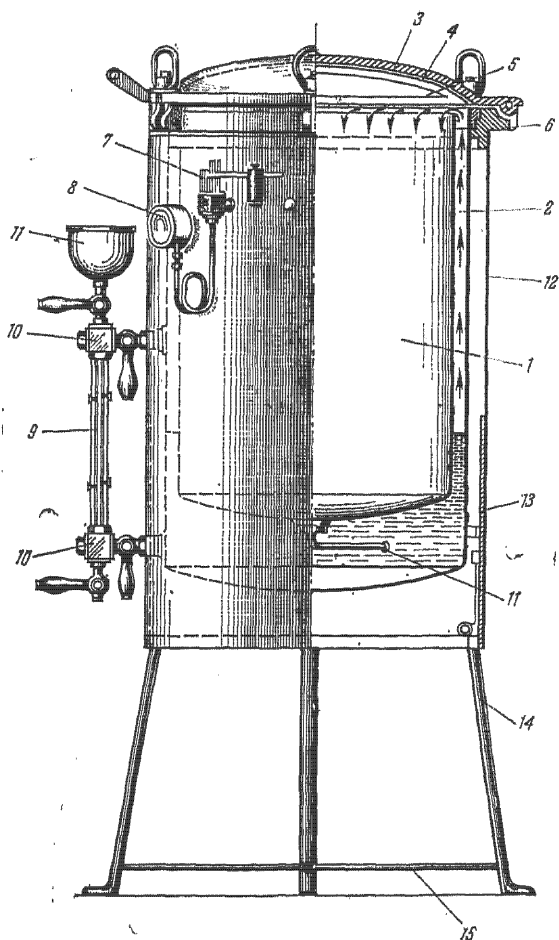
Давление		Температура кипения воды, °С	Давление		Температура кипения воды, °С
по манометру, ати	абсолютное, ата		по манометру, ати	абсолютное, ата	
0	1	99,1	2,5	3,5	138,2
0,2	1,2	104,2	3,0	4,0	142,9
0,4	1,4	108,7	3,5	4,5	147,2
0,6	1,6	112,7	4,0	5,0	151,1
0,8	1,8	116,3	4,5	5,5	154,7
1,0	2,0	119,6	5,0	6,0	158,1
1,5	2,5	126,8	5,5	6,5	161,2
2,0	3,0	132,9	6,0	7,0	164,2

Для защиты манометра от перегрева перед прибором всегда имеется сифонная трубка и трехходовой кран. Сифонная трубка представляет собой небольшой змеевик (1½ оборота). Пар, поступающий в него из автоклава, охлаждается и конденсируется. Таким образом, давление пара передается на манометр через остывшую воду, что предохраняет его тонкий механизм от порчи. Трехходовой кран служит для проверки исправности манометра. В пробке крана имеются два канала: сквозной и входящий только до сквозного (под прямым к нему углом). В корпусе крана находятся точно такие же каналы: сквозной, соединяющий сифонную трубку с манометром, и поперечный, выходное отверстие которого находится в центре круглого фланца. Пробки крана могут занимать четыре положения (рис. 212):

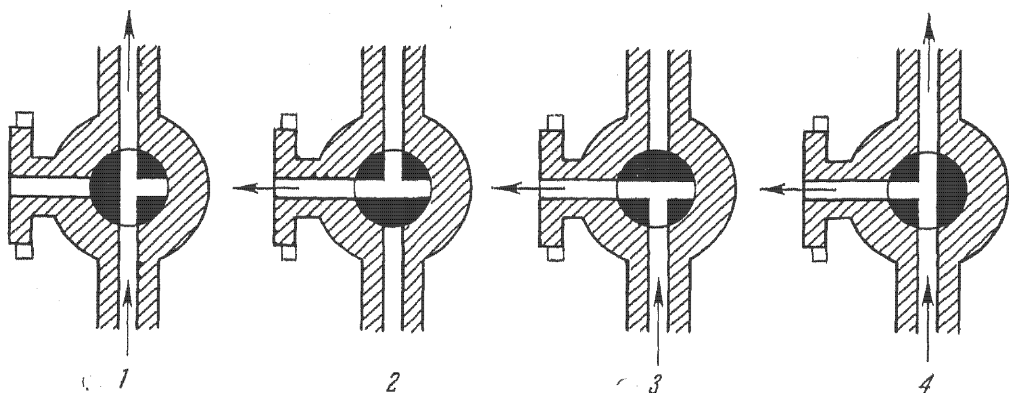
1) рабочее — сквозной канал пробки совпадает со сквозным каналом в корпусе, а поперечный обращен в глухую стенку корпуса;

▲ Рис. 211. Медицинский автоклав.

1 — стерилизационная камера; 2 — водопаровая камера; 3 — крышка; 4 — рубашка крышки; 5 — зонт; 6 — кольцо; 7 — предохранительный клапан; 8 — манометр; 9 — водомерное стекло; 10 — водомерный кран; 11 — спусковой кран; 12 — кожух; 13 — асбестовый лист; 14 — ножки; 15 — крестовина.



▼ Рис. 212. Возможные положения пробки в трехходовом кране. Объяснение в тексте.



2) положение проверки манометра на нуль — сквозной канал пробки совпадает с поперечным в корпусе, а поперечный обращен вверх к манометру. При таком положении манометр отключен от автоклава. Если манометр исправен, стрелка должна, не задерживаясь, опуститься на нуль. После перевода крана вновь на рабочее положение (что нужно делать плавно) стрелка манометра должна вернуться в прежнее положение;



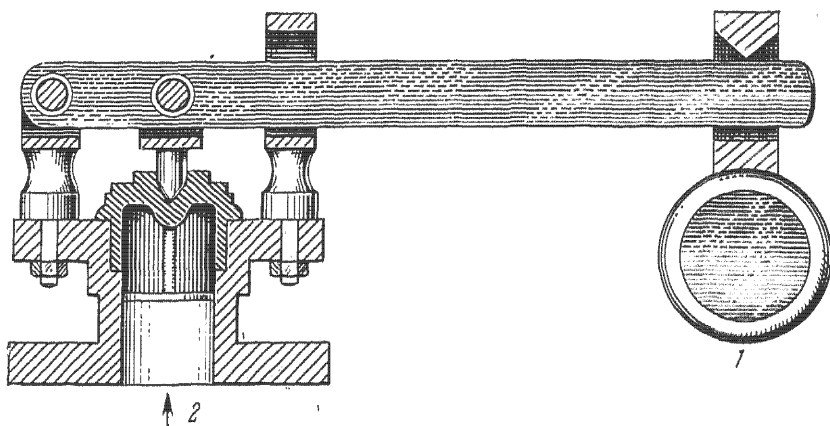


Рис. 213. Рычажный предохранительный клапан.  
1 — груз; 2 — вход пара.

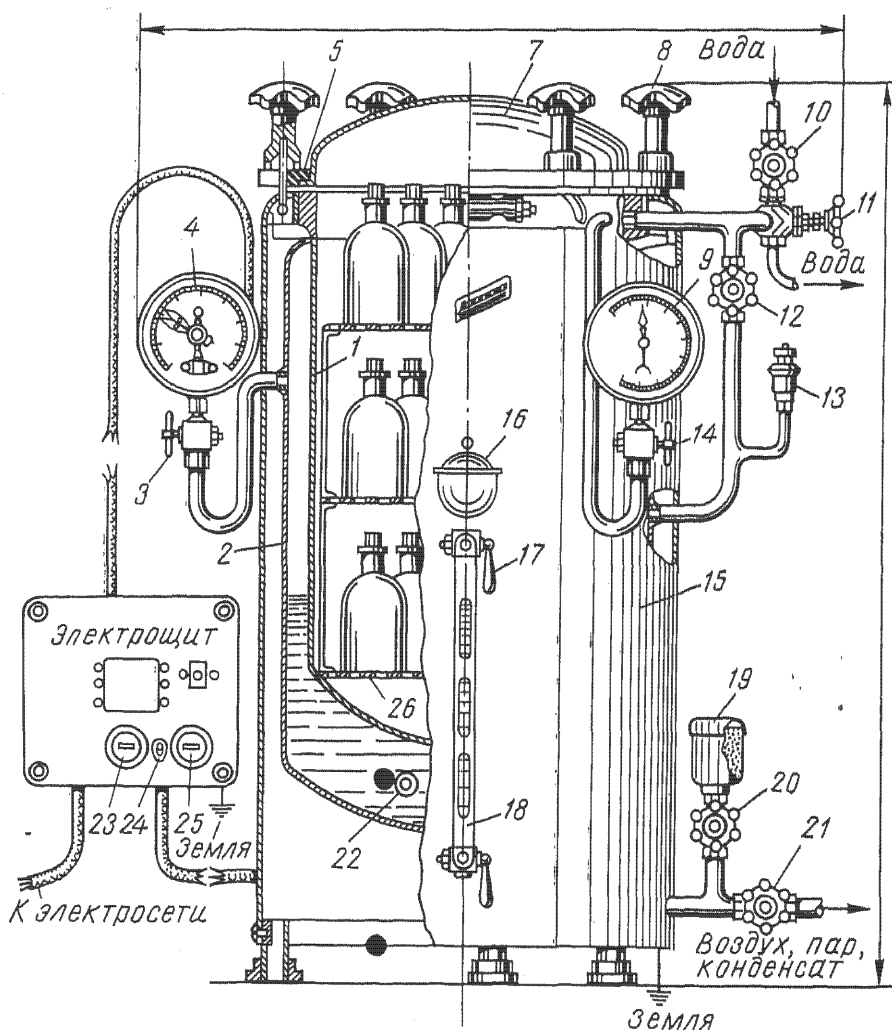


Рис. 214. Автоклав АВ-1 ЦАНИИ. Объяснение в тексте.

3) положение для продувки сифонной трубки — сквозной канал пробки сообщается с поперечным каналом на корпусе, а поперечный в пробке обращен к сифонной трубке. При этом положении вода из сифонной трубки с паром выбрасывается наружу. После продувки пробку нужно повернуть сначала на  $\frac{1}{8}$  оборота, чтобы в сифонной трубке успела собраться вода, после чего повернуть на рабочее положение;

4) проверочно-испытательное положение — сквозной канал пробки совпадает с таковым в корпусе, а поперечный канал пробки — с поперечным в корпусе. При этом положении производят гидравлическое испытание камеры автоклава, для чего к фланцу трехходового крана прикрепляют контрольный манометр, имеющий такой же фланец. Одновременно проверяют рабочий манометр, показания которого должны совпадать с показаниями контрольного прибора. Для облегчения работы с трехходовым краном и предупреждения ошибок на пробке имеются риски (насечки), точно совпадающие с положением каналов в пробке.

Кроме манометра, автоклавы разбираемой конструкции имеют рычажный предохранительный клапан (рис. 213), который с помощью груза отрегулирован на предельное давление, допускаемое для данного котла. Как только давление в автоклаве превысит установленный предел, через приподнимающийся при этом клапан будет вырываться избыток пара. Предохранительный клапан и манометр взаимно контролируют друг друга: при предельном давлении переход стрелки манометра за красную черту и открытие клапана должны точно совпадать.

Величины температур, приведенные в табл. 23, соответствуют указанным давлениям лишь в том случае, если пар является чистым, а не смесью пара и воздуха. Согласно закону Дальтона, общее абсолютное давление смеси пара и воздуха равно сумме абсолютных давлений каждого из компонентов. Таким образом, чем больше воздуха в смеси, обладающей данным давлением, тем меньше наружное давление пара и, следовательно, ниже температура смеси. Воздух вытесняют паром. Поскольку воздух тяжелее (плотность воздуха при  $100^{\circ}\text{C}$  0,946 мг/мл, пара — 0,598 мг/мл), под давлением пара, поступающего в камеру сверху, он опускается вниз камеры, а оттуда через выпускной клапан выводится наружу. Очевидно, чтобы из камеры автоклава мог выйти весь воздух, помещаемые в нее предметы не должны мешать движению его. После выхода воздуха выпускной клапан закрывают и в камеру вводят чистый насыщенный пар до тех пор, пока давление в ней не достигнет требуемой величины (по манометру). Автоклавирование проводят большей частью при 0,5—1,1 ати ( $110$ — $121^{\circ}\text{C}$ ), обычно 15 мин. Экспозицию учитывают с момента, когда манометр будет показывать необходимое давление. По истечении срока стерилизации прекращают нагревание автоклава, ожидают, пока стрелка манометра не установится на нуле, и постепенно открывают кран, иначе избыток давления в склянках может вырвать пробки либо взорвать тонкие стенки склянок или ампул.

Автоклав может быть использован для текучепаровой стерилизации (см. ниже).

Описанный обычный медицинский вертикальный автоклав неудобен тем, что приспособлен для нагрева с помощью газовых горелок (или примуса). В связи с этим в аптечную практику вошли вертикальные автоклавы (АВ) новой конструкции, созданные ЦАНИИ специально для работы в аптеке. Аппарат разработан в двух вариантах: 1) со стерилизационной камерой диаметром 400 мм и высотой 600 мм (АВ-1); 2) с камерой  $300 \times 400$  мм (АВ-2).

В автоклаве АВ-1 (рис. 214) можно стерилизовать одновременно до 15 л растворов в склянках различной емкости. Автоклав оборудован электроконтактным манометром 4, который автоматически поддерживает заданное давление мановакуумметром 9 для контроля давления в стерилизационной камере 1, эжектором 10 для просушки простерилизованных материалов и воздушным фильтром 19. Приспособление для просушивания позволяет получить стерилизованный материал (вата, фильтровальная бумага), пробки, халаты и др. более сухим, чем при стерилизации в обычном автоклаве без эжекции. Для контроля уровня воды в водопаровой камере 2 имеется водоуказательная колонка 18 с воронкой 16 для налива воды. Аппарат имеет предохранительный клапан 13, автоматически открывающийся, если давление пара превышает допустимое.

Следует отметить одну из важных конструктивных особенностей нового автоклава. Стерилизационная и водопаровая камеры, представляя собой единую сварную конструкцию, функционально разобщены, что позволяет, отключая стерилизационную камеру от водопаровой, не снижая давления в ней, производить загрузку и выгрузку, а также эжекцию. Благодаря этому уменьшается расход пара, создается возможность проводить стерилизацию 3—4 раза подряд без добавления воды в водопаровую камеру, а также значительно сокращается время нагрева автоклава для последующего цикла стерилизации. Конструкция автоклава обеспечивает стерилизацию при полном отсутствии воздуха.

Стерилизационная и водопаровая камеры, а также крышка и кожух 15 изготовлены из нержавеющей стали. Крышка автоклава прижимается при помощи откидных болтов 8 с удобными пластмассовыми рукоятками, которые остаются холодными. Кольцевая резиновая прокладка 6 обеспечивает герметичность стерилизационной камеры. Автоклав укомплектован съемными перфорированными полками 26 и корзинами для загрузки мелких склянок и других предметов. Могут быть использованы также стандартные боксы.

Нагрев автоклава осуществляется при помощи трубчатых элементов 22. Общая мощность нагревательных элементов в аппарате АВ-1 составляет 6 кВт, причем его электрическая схема позволяет в период стерилизации уменьшать потребляемую мощность до 2 кВт. Электропусковая аппаратура смонтирована на щите, на котором имеется также лампа 24, сигнализирующая включение автоклава в сеть. Аппарат должен быть заземлен.

Водопаровую камеру автоклава наполняют водой через воронку водоуказательной колонки до верхней отметки на ней, открыв при этом кран 17, вентиль 12 и крышку автоклава. После загрузки стерилизационной камеры закрывают крышку автоклава, плотно поджав ее болтами. Все вентили и кран 17 должны быть закрыты. Затем в контактном манометре устанавливают пределы автоматического поддержания заданного давления и включают аппарат в сеть, для чего выключатель 25 поворачивают в положение «включено», а переключатель 23 — в положение «нагрев». Для нагрева аппарата до давления 1—1,1 ати (120°C) в водопаровой камере требуется не более 30 мин.

По достижении заданного давления открывают вентиль 12 и выпускают пар в стерилизационную камеру, открыв одновременно вентиль 21 для выпуска из нее воздуха и конденсата в канализацию. На это расходуется примерно 10—12 мин. После выпуска воздуха и конденсата закрывают вентиль 21, и как только давление, временно упавшее до 0,6—0,8 ати, достигнет заданной величины, переключатель 23 переводят в положение «стерилизация» и отмечают время начала стерилизации. При этом расходующаяся мощность снижается до 2 кВт. По истече-

нии времени стерилизации закрывают вентиль 12, выпускают через вентиль 21 пар и конденсат и, после того как стрелка вакуум-манометра установится на нуле (это свидетельствует о том, что давление в стерилизационной камере равно атмосферному), открывают крышку и разгружают камеру.

Если далее потребуется просушить стерилизованные материалы, то после выпуска пара и конденсата через вентиль 21 открывают вентили 10 и 11. Просушивание длится около 10 мин; при этом разрежение в стерилизационной камере достигает 350—400 мм рт. ст. и более высоких цифр. После окончания эжекции последовательно закрывают вентили 11 и 10 и открывают вентиль 20 для соединения стерилизационной камеры с атмосферой. При стерилизации текучим паром вентиль 21 должен быть открыт в течение всего процесса стерилизации.

На автоклав как аппарат, работающий под давлением пара, распространяются специальные правила<sup>1</sup>, за выполнением которых наблюдает инспекция котлонадзора. Перед пуском автоклава необходимо: 1) тщательно осмотреть все его детали; 2) проверить арматуру, открывая и закрывая все краны; 3) установить, что груз на рычаге предохранительного клапана укреплен на том делении, которое соответствует красной черте манометра. Во время работы автоклава необходимо следить за: 1) манометром, чтобы стрелка не превышала установленного максимума; 2) правильным положением трехходового крана, чтобы манометр был соединен с автоклавом; 3) водомерным стеклом (уровень воды).

В автоклавах стерилизуют:

а) стеклянные, металлические и фарфоровые предметы аптечного обихода (склянки, колбы, цилиндры, воронки, ступки с пестиками и др.) — при 119—121°C (в течение 20—40 мин);

б) перевязочные материалы (вата, лигнин, марля), лигатурный шелк, белье, фильтровальную бумагу, корковые и резиновые пробки, пергамент, изделия из резины, целлюлозы, древесины — при 119—121°C в течение 20—30 мин;

в) растворы стойких лекарственных веществ для инъекций и воду — при 119—121°C в зависимости от объема жидкости: до 100 мл — в течение 8 мин, от 101 до 500 мл — 8—12 мин, от 501 до 1000 мл — 12—15 мин.

В случае, если автоклавирование раствора лекарственных веществ проводится при 110°C (0,5 ати), экспозицию стерилизации увеличивают: для объема жидкости до 100 мл — 30 мин, 101—500 мл — 45 мин, 501—1000 мл — 60 мин.

**Стерилизация текучим паром.** Нагревание объекта текучим паром при 100°C в течение 30—60 мин. Метод заключается в воздействии на объект непрерывной струи пара в атмосфере, насыщенной водяным паром, т. е. в сосуде, из которого вытеснен воздух. Такая стерилизация проводится в аппаратах, называемых текучепаровыми стерилизаторами. С этой целью в аптечной практике применяют стерилизатор Коха и инфундирно-стерилизационный аппарат. Текучепаровую стерилизацию удобно проводить и в автоклавах. Поскольку стерилизация осуществляется при наиболее низкой температуре, чем автоклавирование, необходимо следить, чтобы пар охватывал стерилизуемый объект со всех сторон и чтобы все время из стерилизатора выходила струя пара (полное вытеснение воздуха).

<sup>1</sup> Правила по эксплуатации и технике безопасности при работе на автоклавах. Согласованы и утверждены с ЦК профсоюза медицинских работников 24 марта 1971 г. (протокол № 70) и утверждены заместителем министра здравоохранения СССР 30 марта 1971 г.

Текущим паром стерилизуют воду, водные растворы не вполне стойких лекарственных веществ: при объеме жидкости до 100 мл — в течение 30 мин, 101—500 мл — 45 мин и 501—1000 мл — 60 мин.

**Дробная стерилизация (тиндализация).** Растворы малостойких лекарственных веществ нагревают в воде при 60—65°C в течение 1 ч 5 раз или при 70—80°C 3 раза через каждые 24 ч с выдерживанием между нагреваниями при температуре, благоприятной для прорастания спор (25—37°C). Трех — пяти подобных циклов достаточно, чтобы все содержащиеся в растворе споры успели прорасти и погибнуть при последующем нагревании. Тиндализация по конечному эффекту не уступает автоклавированию, но длительна.

#### Стерилизация горячим воздухом

Нагревание с помощью горячего воздуха до той же температуры, что с помощью влажного жара, гораздо слабее влияет на микроорганизмы и в то же время оказывает значительно более разрушающее действие на многие материалы (резина, ткани, бумага), поэтому горячий воздух применяют для стерилизации:

а) стеклянных, металлических и фарфоровых предметов аптечного обихода — их стерилизуют при 180°C в течение 20 мин или при 200°C — 10 мин;

б) термостойких порошкообразных лекарственных препаратов (тальк, белая глина, окись цинка и др.):

<i>Количество</i>	<i>Температура, °C</i>	<i>Время</i>
До 25 г	180	30 мин
	200	10 »
26—100	180	40 »
	200	20 »
101—200	180	60 »
	200	30 »

в) минеральных и растительных масел, жиров, линолина, вазелина, воска:

<i>Количество</i>	<i>Температура, °C</i>	<i>Время</i>
До 100 г	180	30 мин
	200	15 »
101—500 »	180	40 »
	200	20 »

Масла и жиры можно стерилизовать в автоклавах и при 119—121°C в течение 2 ч.

Стерилизация горячим воздухом проводится в сушильных шкафах.

#### Стерилизация токами высокой частоты

Токами высокой частоты называются токи, образующие электромагнитное поле, которое меняется с большой частотой. Токи высокой частоты получают с помощью машинных и ламповых генераторов. Принцип действия высокочастотного поля заключается в его активном воздействии на ориентацию молекул вещества. Изменение направления поля вызывает изменение ориентации молекул и поглощение части энергии поля веществом. В результате происходит очень быстрый (1—2 мин) нагрев вещества во всех точках его массы. Таким образом, стерилизацию токами высокой частоты можно считать разновидностью термической стерилизации.

В промышленности и медицине токи высокой частоты нашли широкое распространение для прогрева различных материалов и в терапии воспалительных процессов. Идея стерилизации токами высокой частоты получила осуществление в пищевой промышленности при стерилизации консервов. Что касается медикаментов и их растворов, то для них сейчас разрабатываются конструкции аппаратов и устанавливаются условия стерилизации отдельных веществ (напряженность поля, частота и т. д.).

### Стерилизация ультрафиолетовыми лучами

Установлено, что под влиянием ультрафиолетовых лучей микроорганизмы погибают, причем максимальная бактерицидная активность наблюдается у лучей с длиной волны 253,7—257,5 нм<sup>1</sup>. Источником их являются ртутно-кварцевые и аргоно-ртутные лампы, работающие на принципе газового разряда, возникающего в парах ртути при определенном напряжении тока, подаваемого на электроды лампы (127—230 В). Около 70% испускаемых лампой лучей составляет ультрафиолетовый спектр с длиной волны 253,7 нм.

Ртутно-кварцевые лампы обладают большей мощностью, но аргоно-ртутные лампы дают излучение, сосредоточенное в спектральной линии, расположенной вблизи максимума бактерицидного действия, что делает ее более ценным и к тому же экономичным источником ультрафиолетовой радиации.

Известно несколько марок аргоно-ртутных ламп. Наиболее эффективны из них БУВ-30 (цифра означает мощность ламп в ваттах). Из ртутно-кварцевых ламп можно использовать лампы ПРК-2 и ПРК-4, но они потребляют много электроэнергии.

Лампа БУВ (бактерицидная увиолевая) представляет собой газоразрядную ртутную лампу низкого давления с колбой из увиолевого стекла, прозрачного для коротковолновых ультрафиолетовых лучей. Химический состав увиолевого стекла различен (например,  $\text{SiO}_2$ —77,94%,  $\text{B}_2\text{O}_3$ —14,99%,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ —2,89%,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ —0,01%,  $\text{CaO}$ —0,08%,  $\text{MgO}$ —0,09%,  $\text{Na}_2\text{O}$ —4%). Лампа изготавливается в виде стеклянной трубки, у концов которой имеются самонакаливающиеся оксидные электроды из двойной вольфрамовой спирали, покрытой карбонатами бария и стронция и подвергнутой термической обработке. В трубке находится небольшое количество ртути и инертный газ аргон при давлении в несколько миллиметров ртутного столба. При подаче на электроды напряжения происходит разряд в парах ртути, сопровождающийся ультрафиолетовым излучением.

Рабочее давление паров ртути не превышает 0,01 мм рт. ст. Аргон в излучении практически не участвует. Интенсивность ультрафиолетового потока измеряется в особых единицах — бактах. Бакт (б) — единица бактерицидного потока, равная потоку ультрафиолетового излучения с длиной волны 254 нм, мощностью 1 Вт. Лампа БУВ-30, в частности, дает 2,95 б.

В аптеках бактерицидные лампы применяют для стерилизации воздуха, стен и оборудования в стерилизационных комнатах, боксах и ассистентских комнатах. При использовании бактерицидных ламп для обеззараживания воздуха необходимо иметь в виду вредное воздействие длительного облучения их на человека. Применение незащищенных («голых») бактерицидных ламп в присутствии людей не допуска-

<sup>1</sup> Ультрафиолетовые лучи — область солнечного спектра с длиной волны от 380 нм. 1 нм = 10 Å.

ется. При работе с бактерицидными лампами глаза должны быть защищены очками из простого стекла.

Отечественная промышленность теперь выпускает более совершенные бактерицидные облучатели: стационарные НБО (настенный бактерицидный облучатель), ПБО (потолочный бактерицидный облучатель) и передвижной МБО (бактерицидный облучатель маячного типа).

НБО представляет собой аппарат комбинированного использования ультрафиолетового облучения. В металлическом корпусе облучателя укреплены две бактерицидные лампы БУВ-30П и пускорегулирующая аппаратура. Лампы разделены экраном-отражателем таким образом, что одна из ламп служит для обеззараживания воздуха в нижней части помещения, другая — в верхней.

ПБО рассчитан на обеззараживание воздуха помещений объемом до 30 м<sup>3</sup> в отсутствие и присутствии людей. В корпус облучателя вмонтированы 4 бактерицидные лампы (2 БУВ-15 и 2 БУВ-30П) и пускорегулирующая аппаратура. Для быстрого обеззараживания воздуха включают две нижние неэкранированные лампы БУВ-30П, лучистый поток которых с помощью алюминиевого отражателя направляется в нижнюю часть помещения. Верхние лампы БУВ-15 экранированы и облучают верхние слои воздуха. Отражатель-экран для этих ламп сконструирован таким образом, чтобы полностью предохранить глаза от вредного воздействия ультрафиолетового излучения. Облучатель монтируется на потолке. Высота помещения должна быть не менее 3 м.

Облучатель маячного типа (МБО) выполнен в виде передвижной модели. Это позволяет использовать его попеременно в различных помещениях. В качестве источников ультрафиолетового излучения выбраны 6 бактерицидных ламп БУВ-30, создающих суммарный бактерицидный поток, равный 19 б. Ультрафиолетовое излучение также используется для облучения рецептов, поступающих в аптеки. Для этой цели могут применяться предложенные А. И. Шиманко и П. В. Лопатиным приборы в виде закрытого ящика с бактерицидной лампой. Как показало исследование, пятиминутное облучение рецепта лампами БУВ резко снижает его зараженность с 10 400 до 300 микроорганизмов. Возможно аналогичное использование ультрафиолетовых лучей для стерилизации аптечного инвентаря.

Для обеспложивания дистиллированной воды могут быть использованы установки двух типов: 1) дистиллированная вода омывает непосредственно лампу, помещенную в стеклянную трубку с особым составом стекла, и обеззараживается, проходя некоторое расстояние вдоль трубки; 2) с двух сторон стеклянной трубки, по которой проходит вода, располагаются две лампы, защищенные овальными дюралюминиевыми щитками для устранения воздействия излучения на окружающую среду. Такие установки могут применяться при подаче дистиллированной воды с места получения (перегонная установка) до места потребления (стерилизационная комната) по трубопроводам и устанавливаются в начале трубопровода.

Стерилизация с помощью ультрафиолетовых лучей медикаментов и их растворов в ампулах и склянках невозможна, так как обычное стекло поглощает ультрафиолетовые лучи.

### Радиационная стерилизация

В настоящее время радиационная стерилизация применяется в США, Англии и других странах. Лучевая стерилизация является в полном смысле холодной стерилизацией, так как температура повышается всего на 3%. По этой причине удобно производить радиационную стерилизацию термолабильных веществ.

Источниками энергии для радиоактивного облучения могут служить отходы ядерных реакторов или искусственно полученные радиоактивные изотопы, в частности  $\text{Co}^{60}$ . Обычно для стерилизации достаточна доза  $2,5 \cdot 10^6$  рад (1 рад = 100 эрг на 1 г вещества). Радиационная стерилизация требует защиты только в период обслуживания установок; остаточной радиоактивности не вызывает. Объекты могут стерилизоваться в упаковках.

Не совсем ясно, какие химические процессы могут возникать при облучении. Изучалось действие радиации на неорганические вещества. Проводились исследования по облучению углеводов, ароматических соединений, белков, аминокислот, антибиотиков, витаминов и др. Изучено действие радиации на средства, применяемые в хирургии: кетгут, плазму, протеолитические энзимы, перевязочные средства и другие изделия медицинской промышленности. Несмотря на большое количество работ, вопрос этот до сих пор не решен в силу большого количества объектов, требующих подобного рода исследований, а также в связи с трудностью выполнения последних. Одним из затруднений является то, что при радиоактивном облучении химических соединений образуется большое число продуктов распада, часто в очень малых количествах и к тому же нестойких. Кроме того, величина происходящих изменений зависит от дозы поглощенной энергии, природы вещества, энергии частиц, температуры и т. д. Все это обязывает контролировать стабильность облучаемых препаратов в каждом случае.

### Стерильная фильтрация

Под стерильной фильтрацией понимается освобождение жидкостей от микроорганизмов путем их задержки на специальных микропористых фильтрах. В аптечной практике такие способы освобождения от микроорганизмов могут найти применение, хотя чаще используются в заводском производстве. Обеспложиванию механическими способами обычно подвергаются растворы термолabileльных веществ, но эти методы могут оказаться полезными и в случае применения их в качестве предварительной операции перед термической стерилизацией.

Основное действие применяемых в этом случае микропористых перегородок состоит не в механической задержке, а в адсорбции микроорганизмов на большой поверхности, образуемой стенками пор фильтра. Микробиологами показано, что адсорбционная способность фильтров может зависеть от вида микроорганизма, его концентрации в растворе и условий фильтрации.

Механическое обеспложивание раствора осуществляется с помощью керамических, стеклянных, мембранных фильтров и фильтров из волокнистых материалов.

**Керамические фильтры.** К таким фильтрам относятся так называемые бактериологические свечи, которые имеют вид полных цилиндров из неглазированного фарфора, открытых с одного конца. Фильтрование проводят двояко: либо жидкость вводят внутрь фильтра и она, просачиваясь через пористые стенки, вытекает в стерильный сосуд (свечи Шамберлана), либо, наоборот, жидкость просасывают через стенки внутрь свечи и оттуда она выводится наружу (свечи Беркефельда). Свечи работают под вакуумом (по типу воронок Бюхнера).

Отечественная промышленность выпускает свечи разной пористости:  $\Phi_1$  (4,5—7 мкм),  $\Phi_2$  (2,5—4,5 мкм),  $\Phi_3$  (1,9—2,5 мкм),  $\Phi_5$  (1,3—1,9 мкм),  $\Phi_7$  (0,9—1,3 мкм) и  $\Phi_{11}$  (0,9 мкм). Фильтры  $\Phi_1$  и  $\Phi_2$  служат для предварительной фильтрации; они дают прозрачные, но нестерильные растворы. Фильтр  $\Phi_3$  задерживает видимых в микроскоп микробов



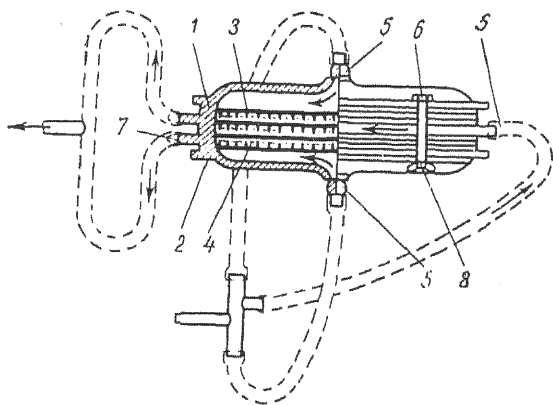


Рис. 215. Фильтр Сальникова. Объяснение в тексте.

и бактериальных спор. Фильтры более высоких марок задерживают и споры. Свечи тем действеннее, чем меньше и равномернее их поры. Малейшая трещина делает их непригодными. Через один фильтр можно пропускать только однородные жидкости. В связи с прорастанием фильтров

(засасывание микробов внутрь свечи) необходима периодическая очистка (выщелачивание бактериальных тел паром в автоклаве) или стерилизация сухим паром при 160—170°C в течение 1 ч.

**Стеклянные фильтры.** Представляют собой пластинки, сваренные из стеклянных зерен. Выпускаются с порами различных размеров. Фильтры с большей величиной пор используются для предварительной (нестерильной) фильтрации. Отечественные фильтры № 5 с размером пор 0,7—1,5 мкм пригодны для стерильной фильтрации. Стеклянные фильтры удобны, дешевы и просты. Фильтрование производят под вакуумом. Фильтрации через стеклянные (и мембранные) фильтры должна предшествовать фильтрация через обычные бумажные фильтры во избежание загрязнения фильтра. При работе поры стеклянного фильтра забиваются микробными телами и различными посторонними частицами, поэтому время от времени фильтры очищают с помощью хромовой смеси, а затем тщательно промывают водой. Еще лучше, если на стеклянный фильтр предварительно положить 1—2 кружка фильтровальной бумаги, которые после фильтрации выбрасывают; при этом фильтр не засоряется продолжительное время.

**Мембранные фильтры.** Применяются для достижения полной стерильности. Фильтрующей частью является мембрана — пористый диск из эфиров целлюлозы, толщиной примерно 100 мкм, с порами размером от 0,2 до 3 мкм. Они устойчивы к действию воды, разбавленных кислот и щелочей, но чувствительны к спирту и эфиру. После высушивания мембранные фильтры становятся хрупкими, поэтому их хранят в дистиллированной воде с добавлением консерванта.

**Фильтры из волокнистых материалов.** К этой группе бактериальных фильтров относятся фильтры Зейтца, а из отечественных — фильтр Сальникова (СФ). Основными частями фильтра СФ являются (рис. 215) корпус, состоящий из крышек 1 и 2 с входными штуцерами 5 и рам 3 (3 или 7 шт.) с сетками 4 и штуцерами 7. Для фильтрации служат асбестовые пластинки, имеющие диаметр 300 мм. Пластины вкладывают между рамами и крышками. Крышки и рамы соединяются между собой с помощью шпилек 6 и гаек-барашков 8. Фильтруемая жидкость проникает через асбестовые пластины, попадает в межсеточное пространство и выходит наружу через выходные штуцеры рам. Фильтр Сальникова работает под давлением. Перед работой собранный фильтр подвергают стерилизации.

### Химическая стерилизация

Стерилизация химическим путем осуществляется воздействием на микрофлору химическими веществами. Одни из этих веществ уничтожают микроорганизмы, т. е. действуют на них бактерицидно. Такие хи-

мические вещества называют антисептиками. Другие вещества не убивают микроорганизмов, но приостанавливают их дальнейшее развитие. Такие вещества относят к консервантам. Современная медицина обладает обширным ассортиментом антисептических и консервирующих веществ.

В качестве антисептиков для лекарств, естественно, пригодны лишь вещества, безвредные для организма. Например, известный антисептик ртутный дихлорид непригоден для этой цели. Для обеспечения стерильности требуются сравнительно большие количества некоторых антисептиков, что небезразлично для организма. По этой причине безвредные для организма антисептики чаще всего применяются как консерванты, тем более что споры большинства бактерий малочувствительны к действию антисептиков. Добавлением консервантов достигается сохранность стерильности лекарств при повторных открываниях сосудов.

В фармацевтической практике в качестве консервантов находят применение следующие вещества.

**Нипагин** — метиловый эфир параоксибензойной кислоты. Белый кристаллический порошок, малорастворимый в воде (0,25% при 20 °C), растворимый в спирте. Это ценный консервант, безвредный и дающий результаты уже в концентрации 0,05%. Применяется в концентрации до 0,25%. Бактерицидность выше, чем фенола, в 2,6 раза.

**Нипазол** — пропиловый эфир параоксибензойной кислоты. Растворимость в воде 0,03%. Бактерицидность превышает таковую фенола в 15 раз. Ввиду трудной растворимости рекомендуется применять 0,07% раствор смеси из 7 частей нипагина и 3 частей нипазола как весьма эффективный и надежный консервант. Этот раствор может служить растворителем при приготовлении ряда лекарств для инъекций с веществами, чувствительными к нагреванию и быстро разлагающимися.

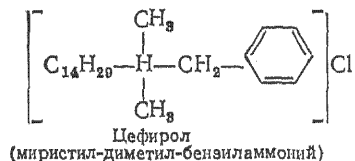
**Хлоробутанолгидрат** (хлорэтон) — бесцветные кристаллы с запахом камфоры, растворимые в 200 г воды, легко растворимые в спирте. Применяется в концентрации до 0,5%.

**Трикрезол** — метилфенол (смесь всех трех изомеров), обладающий большей бактерицидностью, чем фенол, и при этом значительно меньшей ядовитостью. Применяется в концентрации до 0,3%.

**Фенол**. Используется в концентрации до 0,5%

**Фенилэтиловый спирт** широко применяется за рубежом. В СССР В. А. Мартынова предложила использовать его в количестве 0,3% для консервирования некоторых глазных капель.

**Препараты типа цефирол** — высокомолекулярные соединения, являющиеся производными солей четвертичного аммониевого основания:



Нашел применение также **цефиран**, представляющий собой лаурин-диметилбензиламмоний (или хлоридбензалконий). Оба препарата — бесцветные жидкости щелочных реакций. Действуют бактериостатически и бактерицидно на патогенных микроорганизмов. Применяются в гинекологии (0,5—1%), хирургии (0,1—0,5%), для мытья рук (1%), для дезинфекции инструментов. Как консерванты в лекарства вводятся в концентрации 1:10 000.

В качестве консервантов используются, кроме того, органические соединения ртуты, обладающие поверхностной активностью. Из них наибо-

лее известен мертиолат, представляющий собой натрия этилмеркуриосалицилат, применяемый в концентрации 0,01%.

Из консервантов необходимо указать также спирт, глицерин, прибавляемые иногда к водным извлечениям, хлороформ — в виде хлороформной воды (при производстве экстрактов), салициловую кислоту (0,1%) и некоторые другие.

Консервирующие вещества применяются для приготовления инъекционных растворов из веществ, разлагающихся при нагревании. Однако их нельзя вводить в лекарства произвольно. Это делается только с согласия врача и по соответствующей прописи. При этом на сигнатуре должно быть указано наименование и количество взятого консерванта.

Некоторые лекарственные вещества сами по себе оказывают бактериостатическое действие и их растворы не нуждаются в добавлении консервантов. «Самостерилизующими» являются, например, растворы гексаметилентетрамина.

### Газовая стерилизация

Этот вид химической стерилизации основан на применении летучих дезинфицирующих веществ, легко и просто удаляемых из среды путем слабого нагревания или вакуума. Его целесообразно использовать для стерилизации чувствительных к нагреванию лекарственных веществ. На практике нашли применение пока жидкие окись этилена и  $\beta$ -пропиолактон. Их антимикробное действие основано на спонтанном гидролизе, которому они подвергаются в водном растворе, в результате чего образуются соединения, непосредственно действующие на микроорганизмы.

Метод стерилизации окисью этилена в смеси с углекислым газом был включен в фармакопею США 1965 г. и Британскую фармакопею в 1963 г. Жидкая окись этилена кипит при 10,7° С, хранится в стальных баллонах, легко воспламеняется, вредна для кожи. В концентрации 0,5 мг/л окись этилена безвредна для человека. Для снижения вредного воздействия применяется в смеси с углекислым газом (9+1 часть). За рубежом окись этилена используют для стерилизации термолабильных веществ, а также инструментов, аппаратуры, пластмасс, перевязочных материалов. Обработку осуществляют в специальных аппаратах с камерами, где поочередно создают вакуум и давление, после чего производят 2—4-кратную обработку стерильным воздухом. Для стерилизации растворов достаточна концентрация окиси этилена 400—500 мг/л. Температура 20—30° С, экспозиция 6 ч. При гидролизе окиси этилена образуется этиленгликоль.

$\beta$ -Пропиолактон представляет собой жидкость, кипящую при 153° С. Растворяясь в воде, гидролизуется до  $\beta$ -оксипропионовой кислоты. Для стерилизации растворов  $\beta$ -пропиолактон применяют в концентрации 0,2% по объему и инкубируют при 37° С в течение 2 ч. Газообразный  $\beta$ -пропиолактон оказывает мощное слезоточивое действие.

### АСЕПТИКА

#### Значение асептики

Асептика применительно к технологии лекарств — это определенные условия работы, позволяющие в максимальной степени предохранить лекарства от попадания в них микроорганизмов. Соблюдение асептических условий обязательно при приготовлении всех инъекционных лекарств, допускающих термическую стерилизацию. Стерилизация лекарств, приготовленного без соблюдения асептики и загрязненного вследствие этого микрофлорой, не освобождает его ни от тел погибших мик-

роорганизмов, ни от выделенных ими токсинов. Инъекция лекарства, хотя и простерилизованного, не содержащего мертвые микроорганизмы или выделенные ими токсины, опасна тем, что может вызвать у больного повышение температуры (пирогенная реакция) или побочные явления.

Соблюдение асептики приобретает особо важное значение при приготовлении лекарств, не переносящих термическую стерилизацию. Такими лекарствами являются, например, растворы с термолабильными веществами. В равной степени взвеси и эмульсии являются малоустойчивыми системами, в которых при нагревании резко усиливаются процессы рекристаллизации, флоккуляции (взвеси) и коалесценции (эмульсии). В этих случаях строжайшее соблюдение асептических условий — единственный путь получения лекарств, по своему состоянию весьма близких к понятию стерильных. По ГФХ это достигается тем, что растворитель или основу для мази, инструменты и посуду стерилизуют отдельно, а термолабильные лекарственные вещества асептически взвешивают и растворяют в стерильном растворителе (иногда с добавлением консервантов) или смешивают со стерильной основой стерильным инструментом и помещают в стерильную посуду. Нетермолабильные компоненты лекарства при этом также стерилизуются. Лекарства изготовляют в блоке для асептического приготовления.

### Устройство асептического блока

Асептические блоки организуются в хозрасчетных аптеках I—III категорий, центральных аптеках района, а также аптеках больниц на 200 коек и более. Блок должен состоять из трех комнат: асептической, предасептической (тамбура) и аппаратной. В асептической производятся непосредственное приготовление лекарств, в аппаратной размещается тепло- и паровыделяющая аппаратура (автоклав, дистилляционные аппараты и др.). Асептическая и аппаратная сообщаются через тамбур, выполняющий роль шлюза, который препятствует загрязнению воздуха асептической извне. Тамбур используется для подготовки сотрудников к работе. В нем обрабатываются руки, надевают стерильную одежду и респиратор. В перегородке, отделяющей асептическую от аппаратной и асептическую от смежного с ней помещения (ассистентской), необходимо предусмотреть окна-шлюзы, оборудованные ультрафиолетовыми занавесами, для передачи приготовленных лекарств и необходимых материалов.

Если оборудование, размещенное в асептической, занимает площадь около  $5 \text{ м}^2$ , то при коэффициенте занятости 1:4 площадь асептической должна составлять  $20 \text{ м}^2$ . Площадь аппаратной можно рассчитать исходя из площади, занятой располагаемым в ней оборудованием ( $3 \text{ м}^2 \times 4 = 12 \text{ м}^2$ ). Площадь предасептической, используемая лишь периодически, может составлять  $4—5 \text{ м}^2$ . В асептической комнате должны быть достаточное естественное освещение и скрытая электрическая проводка. Система приточновытяжной вентиляции должна предусматривать очистку воздуха от пыли и микроорганизмов путем фильтрования его через масляный сетчатый фильтр, задерживающий пылевые частицы, а затем через бактериологический фильтр, задерживающий аэрозоли и микроорганизмы. Штукатурные карнизы должны быть простейшего профиля, не допускающего скопления пыли. Пол комнаты следует покрыть линолеумом или выложить метлахской плиткой, а стены, потолок и мебель выкрасить белой масляной окраской. Столы должны быть покрыты линолеумом и стеклом.

В тамбуре и аппаратной должны быть смонтированы умывальники с подводкой холодной и горячей вод. Желательно, чтобы конструкция водопроводных кранов позволяла открывать и закрывать их без прикосновения вымытых рук. Кроме того, в аппаратной должны быть устрое-

ны краны для питания дистилляционного аппарата и водоструйного насоса. Необходимо предусмотреть встроенные шкафы: в тамбуре — для хранения спецодежды, в стерилизационной — для хранения инвентаря.

Для удобства стерилизации настольные весы должны быть из нержавеющей стали, а ручные весы — иметь фарфоровые чашечки, подвешенные на металлических цепочках. Стерильную посуду и приборы следует хранить под стеклянными колпаками.

В асептическом блоке необходимо постоянно поддерживать безупречную чистоту: пол, стены и оборудование ежедневно мыть теплой водой с мылом. За 1½—2 ч до начала работы следует включать потолочные (ПБО) и настенные (НБО) бактерицидные облучатели.

Ассистенты, занятые изготовлением стерильных лекарств, обязаны соблюдать правила личной гигиены: работать в стерильных наглухо закрытых (хирургических) халатах и специальных туфлях, рот и нос закрывать стерильной марлевой повязкой (маской), перед работой тщательно мыть руки теплой водой, мылом и щеткой и обсушивать их стерильным полотенцем или над обогревателем.

Помещения асептического блока в аптеках располагают с учетом рациональной организации всего производственного цикла, но вдали от торгового зала, санитарного узла и фасовочных, так как воздух этих помещений наиболее загрязнен. В небольших аптеках, где нет выделенных асептических блоков, стерильные лекарства приготавливают в настольных боксах, которые могут быть разной конструкции.

## ГЛАВА 49

### ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИИ

#### ВИДЫ ИНЪЕКЦИИ.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ИНЪЕКЦИЙ КАК ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

В зависимости от места введения различают следующие виды впрыскивания и вливания:

1. Внутрикожное (интрадермальное, интракутанное) впрыскивание (*injectiones intracutaneae*). Весьма малые количества жидкости (0,2—0,5 мл) вводят в кожу между ее наружным (эпидерма) и внутренним (дерма) слоем.

2. Подкожные впрыскивания и вливания (*injectiones subcutaneae*). Малые количества жидкости (1—2 мл) при впрыскиваниях и до 500 мл при вливаниях вводят в подкожную клетчатку в участки, относительно бедные сосудами и нервами, главным образом в наружную поверхность плеч и подлопаточные области (при впрыскиваниях). Всасывание происходит через лимфатические сосуды, откуда лекарственные вещества попадают в ток крови.

3. Внутримышечные впрыскивания (*injectiones intramusculares*). Малые количества жидкости (обычно 1—2 мл) вводят в толщу мышц, преимущественно в область ягодич, в верхненаружный квадрант, наименее богатый сосудами и нервами. Всасывание лекарственных веществ происходит через лимфатические сосуды.

4. Внутривенные впрыскивания и вливания (*injectiones intravenosae*). Водные растворы в количестве от 1 до 500 мл и более вводят непосредственно в венозное русло, чаще всего в локтевую вену. Вливание больших количеств раствора производят медленно (1 л за 10—15 мин), часто капельным методом (в этом случае раствор вводят в вену не через иглу, а через канюлю со скоростью 40—60 капель в минуту).

5. Внутриаrтериальные впрыскивания (*injectiones intraarteriales*). В годы Великой Отечественной войны по инициативе акад. Н. Н. Бур-

денко этот способ внутрисосудистой инъекции стал применяться при введении пенициллина и некоторых других лекарственных веществ. Обычно растворы вводят в бедренную или плечевую артерию. В этом случае действие лекарственных веществ проявляется особенно быстро (через 1—2 с).

6. Впрыскивание в спинномозговой канал (*injectiones, intraarachnoidales, s. injectiones cerebrospinales, s. injectiones endolumbalis*). Малые количества жидкости (1—2 мл) вводят в зоне III—IV—V поясничного позвонка в подболочечное пространство (между мягкой и паутинной оболочками).

Более редко находят применение и другие виды инъекций: подзатылочные (*injectiones suboccipitales*), околокорешковые (*injectiones paravertebrales*), внутрикостные, внутрисуставные, внутривенные и т. д.

Инъекционные лекарства могут представлять собой растворы (истинные и коллоидные), суспензии, эмульсии и порошки (после растворения последних). Внутрисосудистыми инъекциями могут быть только растворы, притом водные. Масляные растворы вызывают эмболию. В равной степени суспензии и эмульсии (типа М/В) с частицами дисперсной фазы размером более 5 мкм вызывают закупоривание капилляров.

Инъекционный способ введения лекарств имеет ряд преимуществ: 1) быстроту действия вводимых лекарственных веществ; 2) отсутствие разрушительного влияния ферментов желудочно-кишечного тракта и печени на лекарственные вещества; 3) отсутствие действия медикаментов на органы вкуса и обоняния и раздражения желудочно-кишечного тракта; 4) полное всасывание вводимых лекарственных веществ; 5) возможность точной локализации действия лекарств (в случае применения анестезирующих веществ); 6) точность дозирования; 7) возможность введения лекарства в том случае, если больной находится в бессознательном состоянии; 8) замена крови жидкостями после значительных ее потерь; 9) возможность заготовки инъекционных лекарств впрок (в ампулах).

Поскольку при внутривенном вливании лекарственное вещество непосредственно и полностью поступает в большой круг кровообращения, растворы для такого введения могут служить стандартной лекарственной формой при определении биологической доступности лекарственных веществ, назначенных в иных лекарственных формах.

Инъекционные лекарственные формы стали возможными в результате изыскания эффективных способов стерилизации лекарств, изобретения прибора (шприца) для их введения и, наконец, изобретения специальных сосудов (ампул) для хранения стерильных лекарств. В современной рецептуре инъекций занимают весьма видное место, причем большей частью отпускаются в ампулах. В аптеках лечебных учреждений инъекции составляют 30—40% рецептуры.

Шприц с иглой — основной прибор для инъектирования растворов лекарственных веществ. В течение 125 лет он исправно служит медицине. Однако шприц обладает существенными недостатками (невысокая производительность, необходимость частой и длительной стерилизации, непрочность и недолговечность). К тому же практически любая инъекция болезненна, а с этим нужно считаться, особенно в детской практике.

#### ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ИНЪЕКЦИОННЫМ ЛЕКАРСТВАМ

Общими требованиями ко всем инъекционным лекарствам являются: 1) высокая чистота и апирогенность используемых растворителей и других жидких сред; 2) высокое качество применяемых лекарственных препаратов, а равно вспомогательных веществ (стабилизаторы, солюбилизаторы, консерванты и др.); 3) стабильность, 4) стерильность.

Для инъекционных растворов (истинных) обязательно отсутствие каких-либо взвешенных частиц. Прозрачность оценивают по методике статьи ГФХ «Определение прозрачности и степени мутности жидкости».

Цветность инъекционных растворов (если они окрашены) нормируется эталонами цветности, указанными в соответствующих статьях ГФХ, а также в статье «Определение окраски жидкостей».

Инъекционные растворы в необходимых случаях приготавливаются изотоническими (или иногда гипертоническими). В отдельных группах инъекционных растворов (изотонические растворы, кровезаменители, противошоковые жидкости) могут предусматриваться, помимо изотоничности, изоионичности, изогидричности, буферности, вязкости и другие физико-химические и биологические свойства, достигаемые введением в раствор дополнительных (помимо основных — лекарственных) веществ.

Инъекционные лекарства, представляющие собой суспензии или эмульсии, должны быть однородными и по ультрадисперсности соответствовать требованиям фармакопейных статей. Величина частиц не должна затруднять прохождение суспензии через иглу при введении, поэтому номер иглы также указывается.

Гомогенность суспензии, подогретой до  $35 \pm 1^\circ \text{C}$ , после взбалтывания в течение 30 с внешне не должна изменяться в течение последующих 3 мин, если в соответствующей документации нет других указаний. Мутность коллоидных растворов, эмульсий и суспензий нормируется частными фармакопейными статьями и статьей ГФХ «Определение прозрачности и степени мутности жидкостей».

Инъекционные лекарства, приготовляемые растворением сухого вещества непосредственно перед применением, должны отвечать всем требованиям, которые предъявляются к инъекционным лекарственным формам. Содержимое сосудов с порошком лекарственного препарата должно быть однородным. Сосуды, применяемые для укупорки сухих лекарственных веществ, должны обеспечивать получение необходимого объема раствора при растворении в нем порошка. Если нет специальных указаний, то одноразовая доза сухого препарата должна растворяться в указанном количестве растворителя не более 3 мин.

Концентрацию растворов лекарственных веществ или других ингредиентов, выраженную в процентах, обеспечивают всеобъемным методом. Вспомогательные вещества и их концентрацию указывают в составе лекарства.

## РАСТВОРИТЕЛИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

### Растворители

В качестве растворителей лекарственных веществ используют воду для инъекций, изотонические растворы, неводные растворители, минеральные и жирные масла, изолированные или синтетические эфиры высших жирных кислот, отвечающие требованиям соответствующих статей фармакопей или другой НТД.

#### Вода для инъекций. Аппаратура — аптечная и заводская

Обычная дистиллированная вода нередко содержит значительное количество живых и мертвых микроорганизмов. В связи с этим для приготовления инъекционных растворов применяется дистиллированная вода повышенной чистоты, свободная от пирогенных веществ, — вода для инъекций (*Aqua pro injectionibus*).

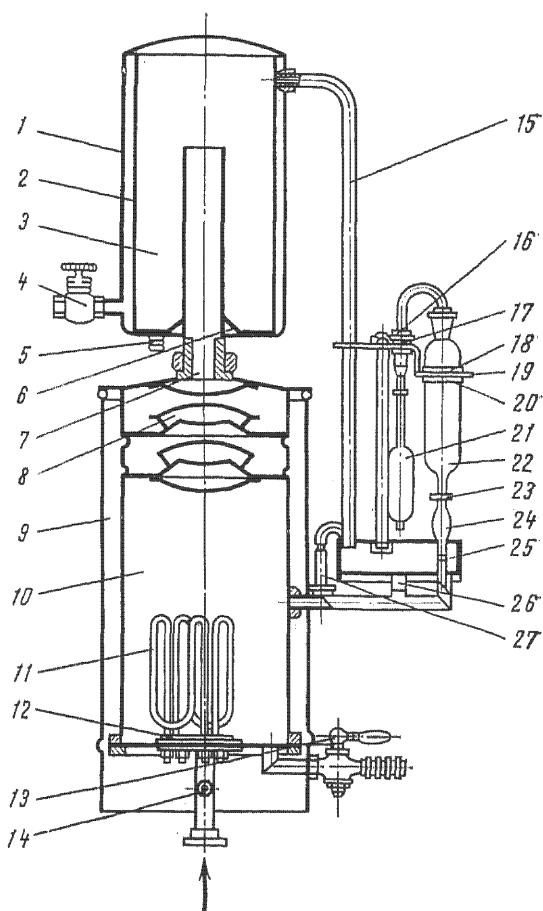
Для получения воды для инъекционных растворов предложены многочисленные конструкции дистилляционных аппаратов. В практическом отношении представляют интерес следующие аппараты.

Рис. 216. Аппарат для получения апирогенной воды (АА-1). Объяснение в тексте.

**Аппарат АА-1** (рис. 216). Портативный аппарат АА-1 выпускается Ленинградским заводом электромедицинского оборудования «ЭМО».

Внешне он напоминает аппарат для получения дистиллированной воды Д-3, только больших размеров (540×280×1100 мм). Основными частями аппарата являются камера испарения 10 с уловителями 8, конденсатор 1, сборник-уровнитель 25 и электрощит. Камера испарения 10 снаружи защищена стальным кожухом 9, предназначенным для уменьшения тепловых потерь и предохранения обслуживающего персонала от ожогов. В дно 12 камеры испарения вмонтированы четыре электронагревателя 11 мощностью по 2 кВт каждый. В камере испарения 10 вода (с добавлением химических реагентов), нагреваемая электронагревателями 11, превращается в пар, который через уловители 8 и паровую трубку 7 поступает в конденсационную камеру 3, охлаждаемую снаружи холодной водой, и, конденсируясь, превращается в апирогенную воду. Апирогенная вода вытекает через ниппель 5. Для предотвращения повышения давления в камерах 3 и 10 имеется предохранительная щель 6, через которую может выйти излишек пара. На одной из ножек аппарата имеется специальный болт 14 с гайками и шайбами для присоединения провода заземления. Охлаждающая вода, непрерывно поступая через вентиль 4 в водяную камеру 2 конденсатора 1, по сливной трубке 15 сливается в сборник-уровнитель 25. Сборник-уровнитель 25, сообщающийся с камерой испарения 10, предназначен для постоянного поддержания уровня воды в ней. В начале работы аппарата вода заполняет камеру испарения до установленного уровня. В дальнейшем, по мере выкипания, вода будет поступать в камеру испарения частично; основная же часть через штуцер 26 будет сливаться в канализацию. Для визуального наблюдения за уровнем воды в камере испарения 10 на штуцере сборника-уровнителя 25 имеется водоуказательное стекло 27.

Сборник-уровнитель 25 также предназначен для смешивания воды с химическими реагентами, добавляемыми в камеру испарения для получения качественной апирогенной воды, отвечающей требованиям фармакопей. Для этой цели в сборнике-уровнителе имеется специальная трубка, через которую химические реагенты поступают в камеру испаре-





ния 10 вместе с водой. Строгая дозировка химических реагентов обеспечивается специальным дозирующим устройством, состоящим из двух стеклянных сосудов 22 с капельницами 24, двух фильтров 21 и двух дозаторов 18, соединенных резиновыми трубками. Дозирующее устройство соединено со сборником-уравнителем 25 через капельницы 24. Крепление дозирующего устройства осуществляется на кронштейне 19, в котором имеются специальные отверстия для стеклянных сосудов 22, закрепляемых при помощи резиновых колец 20, и специальные пазы, в которых свободно вставлены дозаторы 18. Дозаторы 18 крепятся на кронштейне 19 контргайками 17.

**Аппарат А-10.** Работает с той же производительностью (10 л/ч), но является технически более совершенной моделью. Получение апирогенной воды в нем обеспечивается за счет тщательной сепарации пара, проходящего через отражательные экраны, расположенные в верхней части камеры испарения, а также за счет добавления в воду необходимых химических реагентов. Удобен тем, что снабжен датчиком уровня воды, предотвращающим перегорание электронагревателей путем автоматического их отключения от электросети, если уровень воды в камере испарения будет ниже допустимого. Габариты аппарата 400×540××630 мм.

**Аппарат ЦАНИИ и ЦКБ Министерства здравоохранения СССР** (рис. 217). Представляет комбинированную установку из ионообменных колонок и перегонного аппарата, в которой водопроводная вода подвергается обессоливанию, а затем перегонке и стерилизации. Портативен, поскольку выполнен в виде вертикально расположенного цилиндра. Составные части аппарата: испаритель 1, конденсатор 2, сборник апирогенной воды 3, деминерализационные колонки 4, устройство для регенерации колонок, электронагреватели, расположенные в камере испарения. Две деминерализационные колонки, установленные сзади аппарата, изготовлены из органического стекла и заполнены ионообменными смолами. В работе участвует одна колонка, а другая после регенерации является резервной. Каждая колонка в верхней части заполнена катионитом, а в нижней — анионитом; обе части сообщаются между собой краном. Производительность аппарата 12 л апирогенной воды в час.

Вода для приготовления инъекционных растворов должна удовлетворять всем требованиям, установленным для дистиллированной воды. Кроме того, она не должна содержать пирогенных веществ и должна применяться свежеперегнанной (не более 24 ч). Для получения стерилизованной воды дистиллированную воду немедленно после получения стерилизуют в сосуде нейтрального стекла в автоклаве при 115—120°С в течение 20 мин. В этом случае, когда для приготовления инъекционных растворов нужна вода, лишенная углекислоты, дистиллированную воду кипятят непосредственно после дистилляции в течение 30 мин.

Если необходимо большое количество воды, стерилизацию проводят в сосудах из нейтрального стекла в автоклаве при 115—120°С в течение 20 мин. Для стерилизации больших количеств воды в условиях аптечного производства очень удобен «сборник воды для инъекций С-40», предназначенный для сбора, хранения и стерилизации одновременно 40 л воды. Для стерилизации воды включают электронагреватели, работающие в автоматическом режиме. Вода разбирается через штуцер централизованного развода.

В условиях заводского производства инъекционных лекарств, когда потребность в воде исчисляется сотнями и тысячами литров, применяют высокопроизводительные дистилляционные установки.

В аппаратах, изготавливаемых из стекла чехословацкой фирмой «Кавалиер» (рис. 218), можно получить воды для инъекций до 100 л в час.

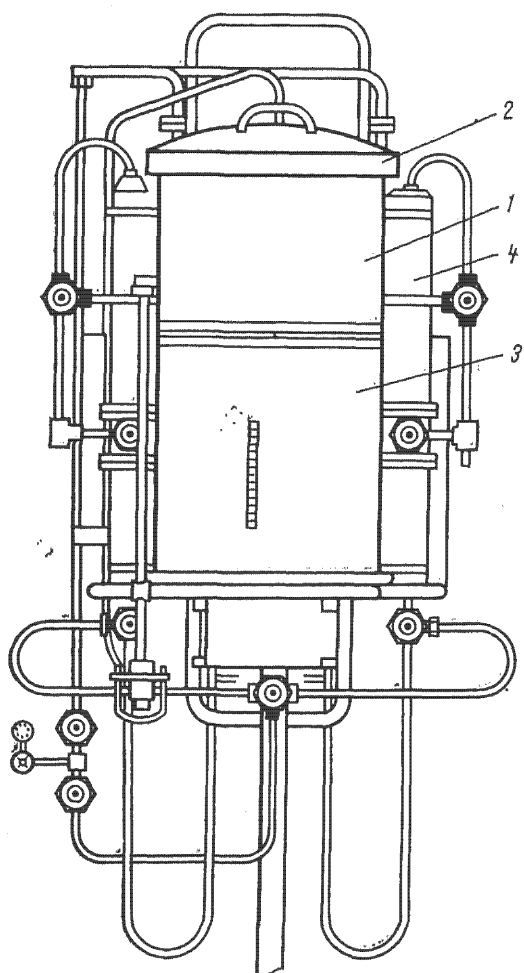


Рис. 217. Схема аппарата для апиrogenной воды конструкции ЦАНИИ и ЦКБ Министерства здравоохранения СССР. Объяснение в тексте.

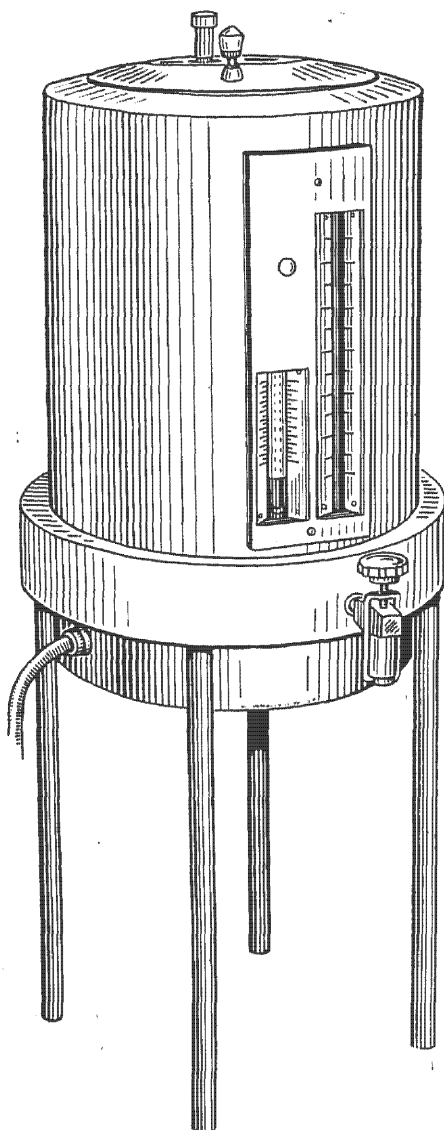


Рис. 218. Схема аппарата для получения воды для инъекций фирмы «Кавалиер». Объяснение в тексте.

Этот аппарат устроен следующим образом. В испаритель 3 погружен луженый змеевик 4. В нижней части испарителя присоединен тройник со спускным краном. Боковой частью тройник соединен с переливной трубой 10. Испаритель через патрубок соединен с дефлегмационным устройством 5. Боковой патрубком 6 соединяет испарительную часть с конденсационной, которая сверху оканчивается куполом 7. К куполу присоединен холодильник, в котором размещены два змеевика 9. Весь аппарат подвешен к металлической опорной конструкции.

Через нижний патрубок 1 испаритель заполняют водой до тех пор, пока уровень ее не достигнет края переливной трубы 10. Змеевики 9 подключаются так, чтобы нижний слив был подключен к источнику

охлаждающей воды, а слив верхнего змеевика — к переливной трубе. Холодильники заполняют водой, а переливную трубу присоединяют к стоку воды. К змеевику 4 присоединяют линию пара, а другой конец включают в линию конденсатора. При закипании воды в испарителе охлаждающую воду подают в змеевик 9 таким образом, чтобы она слегка перетекала через переливную трубу. В дальнейшем аппарат работает автоматически, так как количество воды в испарителе постоянно пополняется, а в переливной трубе сохраняется постоянный уровень воды.

Транспортирование воды для инъекций от места получения к помещению, где изготавливаются растворы, осуществляется по стеклянным или пластмассовым трубам. Испытание воды для инъекции на присутствие пирогенных веществ проводят по статье ГФХ.

#### Масла для инъекций. Спирт

**Жирные масла.** Персиковое, абрикосовое и миндальное масла обладают малой вязкостью, в связи с чем сравнительно легко проходят через узкий канал иглы шприца. Они состоят почти из чистого триолеина, наиболее индифферентного из триглицеридов. Нерастворимые в масле вещества могут вводиться в виде тончайших суспензий. Масло должно обладать минимальной кислотностью (не более 2,5). Кислые масла раздражают нервные окончания и делают подкожные и внутримышечные инъекции болезненными. Для инъекционных растворов и суспензий пригодны также подсолнечное масло хорошей рафинации и масло земляного ореха.

Для получения стерилизованных растительных масел их помещают в склянки небольшой емкости (до 50 мл) и стерилизуют сухим жаром при температуре 180° С в течение 30—40 мин или при 200° С 15—20 мин в зависимости от объема склянки.

**Вазелиновое масло.** В качестве растворителя для инъекции оно непригодно, так как при введении его под кожу или в толщу мышц образуются устойчивые масляные опухоли (олеомы).

**Спирт.** Иногда находит применение в составе противошоковых жидкостей при внутривенных вливаниях. Спирт должен быть ректифицированным (без альдегидов и сивушных масел).

#### Лекарственные вещества

Растворы для инъекций должны готовиться из лекарственных веществ, полностью отвечающих требованиям частных статей ГФХ или другой научно-технической документации. В некоторых случаях предусматривается особая очистка лекарственных веществ, предназначенных для инъекций. Например, гексаметиленetetрамин для инъекций должен выдержать следующие испытания: при прибавлении к 5 мл раствора препарата (1:2,5) 0,5 мл ацетона и 10 капель 1% свежеприготовленного водного раствора натрия нитропрусида через 10 минут не должно появляться розово-фиолетовое окрашивание (амины). Повышенной степенью чистоты должны обладать также глюкоза, кальция глюконат, натрия кофеин-бензоат, натрия цитрат, акрихин, кальция хлорид, магния сульфат и некоторые другие.

Препараты для инъекций должны храниться в специальных штангласах с притертыми пробками в специальном шкафу. При заполнении штангласов новыми порциями препаратов банки и пробки каждый раз тщательно очищают и подвергают профилактической стерилизации.

Вспомогательные вещества (стабилизаторы, солюбилизаторы, консерванты и др.) по качеству должны соответствовать частным статьям ГФХ (если эти вещества официнальны) или другой научно-технической документации.

### Изотонирование инъекционных растворов

Среди инъекционных растворов особую группу составляют изотонические, под которыми понимают растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению жидкостей организма: плазмы, крови, слезной жидкости, лимфы и др. Растворы с меньшим осмотическим давлением называются гипотоническими, с большим — гипертоническими.

Изотоничность инъектируемых растворов весьма существенна. Растворы, отклоняющиеся от осмотического давления кровяной плазмы, вызывают резко выраженное ощущение боли, причем оно тем сильнее, чем резче осмотическая разница. Известно, что при введении анестетиков (в зубо врачебной и хирургической практике) осмотическая травма вызывает после анестезии резкую боль, длящуюся часами. Чувствительные ткани глазного яблока также требуют изотонирования применяемых растворов. Введения в спинномозговой канал также не должны вызывать осмотического скачка. Сказанное не имеет отношения к тем случаям, когда с терапевтической целью используют заведомо гипертонические растворы (например, при лечении отечности тканей применяют сильно гипертонические растворы глюкозы — 25, 30 и даже 50%). Осмотическое давление крови и слезной жидкости в норме держится на уровне  $72,52 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$  (7,4 атм).

Изотонические концентрации лекарственных веществ в растворах можно рассчитать разными способами.

**Расчет по закону Вант-Гоффа.** По закону Вант-Гоффа растворенные вещества ведут себя аналогично газам и поэтому к ним с достаточным приближением применимы газовые законы. Известно, что 1 грамм-молекула любого недиссоциирующего вещества занимает в водном растворе при  $0^\circ \text{C}$  и давлении  $10,13 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$  (760 мм рт. ст.) 22,4 л, т. е. точно так же, как 1 грамм-молекула газа (по закону Авогадро и Жерара). Иначе говоря, раствор, содержащий в объеме, равном 22,4 л, 1 грамм-моль растворенного недиссоциирующего вещества, при  $0^\circ \text{C}$  имеет осмотическое давление  $9,8 \cdot 10^4 \text{ Н/м}^2$ .

Для того чтобы в таком растворе осмотическое давление поднять до давления, предположим, равного давлению плазмы крови, необходимо, очевидно, вместо 1 грамм-моля недиссоциирующего вещества растворить 7,4 грамм-моля вещества, или, что то же самое, 1 грамм-моль этого вещества растворить в соответственно меньшем количестве воды  $\frac{22,4}{7,4} = 3,03 \text{ л}$ .

В полученный результат необходимо внести поправку, так как он верен только для  $0^\circ \text{C}$  (или  $273^\circ \text{C}$  по шкале абсолютной температуры), а температура тела составляет  $37^\circ \text{C}$  (или  $310^\circ \text{C}$ ). Поскольку осмотическое давление возрастает пропорционально абсолютной температуре, с целью сохранения осмотического давления на уровне 7,4 атм 1 грамм-моль вещества следует, очевидно, растворить не в 3,03 л, а в несколько большем количестве воды:  $\frac{310 \cdot 3,03}{273} = 3,44 \text{ л}$ .

Далее можно рассчитать, какое количество грамм-молей вещества при этих условиях будет находиться в 1 л раствора:  $\frac{1}{3,44} = 0,29 \text{ грамм-моля}$ . Иначе говоря, чтобы приготовить 1 л изотонического раствора, 0,29 грамм-моля лекарственного вещества (по своей природе

являющегося неэлектролитом) необходимо растворить в воде и довести объем раствора водой до 1 л:

$$m = 0,29 M \text{ или } 0,29 = \frac{m}{M},$$

где  $m$  — количество вещества в граммах, необходимое для приготовления 1 л изотонического раствора; 0,29 — фактор изотонии вещества-неэлектролита;  $M$  — молекулярная масса данного лекарственного вещества.

Пользуясь этой формулой, нетрудно, например, подсчитать изотонические концентрации растворов: глюкозы  $C_6H_{12}O_6$   $0,29 \cdot 180 = 52,2$  г/л или 5,22%, уротропина  $(CH_2)_6N_4$   $0,29 \cdot 140 = 40,6$  г/л или 4,06%.

Фактор изотонии проще выводится из уравнения Клапейрона:

$$PV = nRT,$$

где  $P$  — осмотическое давление плазмы крови (атм),  $V$  — объем раствора (л);  $n$  — число грамм-молекул растворенного вещества;  $R$  — газовая постоянная, выраженная для данного случая в атмосферо-литрах (0,082);  $T$  — абсолютная температура.

Отсюда:

$$n = \frac{PV}{RT} = \frac{7,4 \cdot 1}{0,082 \cdot 310} = 0,29,$$

$$n = 0,29 = \frac{m}{M} \text{ или } m = 0,29M.$$

Приведенные расчеты верны, если мы имеем дело с неэлектролитами, т. е. веществами, не распадающимися при растворении на ионы (глюкоза, уротропин, сахароза и т. п.). Если приходится растворять электролиты, нужно учитывать, что они диссоциируют в водных растворах и что их осмотическое давление тем больше, чем выше степень диссоциации.

Допустим, установлено, что вещество в растворе диссоциировано на 100%:  $NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$ . В данном случае число элементарных частиц, оказывающих давление, увеличилось вдвое. Следовательно, если раствор хлорида натрия содержит в 1 л 0,29 грамм-моля  $NaCl$ , то его осмотическое давление в 2 раза больше. Следовательно, фактор изотонии 0,29 для электролитов неприменим. Он должен быть уменьшен в зависимости от степени диссоциации. Для этого в уравнение Клапейрона необходимо ввести коэффициент, показывающий, во сколько раз число частиц увеличивается вследствие диссоциации. Этот множитель называется изотоническим коэффициентом и обозначается буквой  $i$ .

Таким образом, уравнение Клапейрона примет вид:

$$PV = nRTi \quad n = \frac{PV}{RTi} = \frac{m}{M},$$

откуда

$$m = \frac{0,29M}{i}.$$

Коэффициент  $i$  зависит от степени и характера электролитической диссоциации и может быть выражен уравнением:

$$i = 1 + \alpha (n - 1),$$

где  $\alpha$  — степень электролитической диссоциации;  $n$  — число элементарных частиц, образующихся из 1 молекулы при диссоциации.

Для разных групп электролитов коэффициент  $i$  может быть подсчитан следующим образом:

а) для бинарных электролитов с однозарядными ионами типа  $K^+A^-$

$$(\alpha = 0,86, n = 2):$$

$$i = 1 + 0,86(2 - 1) = 1,86.$$

Пример:  $NaCl$ ,  $KCl$ ,  $NaNO_3$ ,  $AgNO_3$ , гидрохлориды пилокарпина и эфедрина;

б) для бинарных электролитов с двухзарядными ионами типа  $K^2+A^{2-}$

$$(\alpha = 0,50, n = 2):$$

$$i = 1 + 0,5(2 - 1) = 1,5.$$

Пример:  $ZnSO_4$ ,  $MgSO_4$ ,  $CuSO_4$ ,  $FeSO_4$ , атропина сульфат;

в) для тринарных электролитов типа  $K^2+A_2^-$  и  $K_2+A^{2-}$  ( $\alpha = 0,75$ ,  $n = 3$ ):

$$i = 1 + 0,75(3 - 1) = 2,5.$$

Пример:  $Na_2SO_4$ ,  $CaCl_2$ ,  $MgCl_2$ ,  $NaCO_3$ ,  $Na_2HPO_3$ ;

г) для слабых электролитов:

$$i = 1,1.$$

Пример: борная кислота, лимонная кислота, ртути цианид.

В практической работе изотоничность растворов очень часто достигается с помощью других веществ (фармакологически индифферентных), вводимых в пропись. Это бывает в тех случаях, когда основные вещества прописаны в малых количествах и их концентрация не обеспечивает изотоничности раствора; тогда прибегают к помощи натрия хлорида, натрия сульфата или натрия нитрата (в зависимости от прописанных веществ), которые вводят в раствор в таком количестве, чтобы он стал изотоничным.

Разберем пример:

210. Rp. Cocaini hydrochloridi 0,1

Natrii chloridi q. s. ut f. sol. isotonica 10,0

DS. Для инъекций по 1 мл<sup>1</sup>

Прописан 1% раствор кокаина гидрохлорида. Рассчитаем вначале его изотоническую концентрацию:

$$m = \frac{0,29 \cdot 339,82}{1,5} = 65,7 \text{ г/л или } 6,57\%.$$

Таким образом, чтобы получить 10 мл изотонического раствора кокаина гидрохлорида нужно было бы взять 0,66 г, что не соответствует прописи, поэтому введение в пропись хлорида натрия совершенно закономерно.

Определим теперь, какое количество раствора может быть изотонировано 0,1 г кокаина гидрохлорида:

$$\frac{0,1 - x}{6,57 - 100} \quad x = \frac{0,1 \cdot 100}{6,57} = 1,5 \text{ мл.}$$

На долю натрия хлорида приходится изотонирование 8,5 мл раствора. Рассчитаем, сколько для этого нужно его взять:

$$m = \frac{0,29 \cdot 58,45}{1,86} = 9,11 \text{ г/л или } 0,91\%.$$

$$0,91 - 100$$

$$x - 8,5 \quad x = \frac{0,91 \cdot 8,5}{100} = 0,077 \text{ или округленно } 0,08 \text{ г.}$$

<sup>1</sup> Пример (здесь и далее) взят из рецептуры. Совершенно очевидно, что аналогично ведутся и расчеты в случае приготовления значительных количеств растворов.

В практической работе расчеты можно упростить путем применения общих формул.

1. Если изотоничность раствора достигается одним веществом, для расчета его количества применяют формулу:

$$m_1 = \frac{0,29V \cdot M_1}{1000},$$

где  $m_1$  — количество вещества, добавляемого для получения изотонического раствора (г);  $V$  — объем прописанного раствора (мл);  $M_1$  — молекулярная масса вещества; 1000 — число миллиметров.

Например:

211. Rp. Sol. Natrii chloridi isotonicae 100,0  
Sterilisetur!  
DS.

$$m_1 = \frac{0,29 \cdot 58,45 \cdot 100}{1000 \cdot 1,86} = 0,91 \text{ г натрия хлорида.}$$

2. Если изотоничность раствора лекарственного вещества достигается с помощью другого (дополнительного) вещества, то применяется формула:

$$m_2 = \left( \frac{0,29V}{1000} - \frac{m_1 i_1}{M_1} \right) \cdot \frac{M_2}{i_2},$$

где  $M_2$  — молекулярная масса дополнительного вещества;  $i_2$  — изотонический коэффициент для дополнительного вещества;  $m_1$  — количество основного вещества (г);  $m_2$  — количество дополнительного вещества (г).  
Например, по рецепту 211:

$$m_2 = \left( \frac{0,29 \cdot 10}{1000} - \frac{0,1 \cdot 1,5}{339,82} \right) \cdot \frac{58,45}{1,86} = (0,0029 - 0,00044) \cdot 31,45 = 0,777.$$

При более сложных прописях (с тремя и более компонентами) первоначально рассчитывают, какой объем изотонического раствора могут дать вещества, количества которых известны. Затем определяют по разности, сколько изотонического раствора должно дать вещество, с помощью которого раствор изотонируется, после чего находят количество этого вещества.

212. Rp. Morphini hydrochloridi 0,2  
Ephedrini hydrochloridi 0,5  
Natrii chloridi q. s.  
Aq. pro inject. 20,0  
ut. f. sol. isotonica  
DS.

Осмотическое давление многокомпонентного раствора (рецепт 212) по закону Дальтона складывается из парциальных осмотических давлений отдельных компонентов:

$$P = P_1 + P_2 + P_3 \dots \text{и т. д.}$$

На долю каждого из компонентов приходится изотонирование соответствующего объема раствора в миллилитрах.

$$20 = v_1 + v_2 + v_3.$$

откуда

$$v_3 = 20 - (v_1 + v_2).$$

Для морфина:

$$m_1 = \frac{0,29MV_1}{1000i_1}; V_1 = \frac{1000m_1i_1}{0,29M} = \frac{1000 \cdot 1,5 \cdot 0,2}{0,29 \cdot 375,2} = 2,85 \text{ мл.}$$

Для эфедрина:

$$V_2 = \frac{1000 \cdot 1,5 \cdot 0,5}{0,29 \cdot 201,7} = 12,8 \text{ мл}$$

$$V_1 + V_2 = 2,8 + 12,8 = 15,6 \text{ мл}; 20 - (V_1 + V_2) = 20 - 15,6 = 4,4 \text{ мл.}$$

Для натрия хлорида:

$$m_3 = \frac{0,29 \cdot 58,5 \cdot 4,4}{1000 \cdot 1,86} = 0,042 \text{ г.}$$

**Криоскопический метод.** Изотонические концентрации могут быть рассчитаны и по криоскопическому методу, по которому исходят из того, что изотонические по отношению к сыворотке крови растворы должны иметь депрессию (понижение) температуры замерзания, равную депрессии сыворотки крови. Депрессия ее равна  $0,52^\circ$ . Для расчета необходимо, кроме того, знать константы депрессии, например,  $1\%$  растворов лекарственных веществ. Тогда искомую концентрацию изотонического раствора можно легко найти по такой пропорции:

$$\frac{1\% - \Delta t}{x - 0,52} = \frac{0,52}{\Delta t} \%$$

Например:

Для глюкозы (депрессия  $1\%$  раствора  $0,1^\circ$ ):

$$x = \frac{0,52}{0,1} = 5,2\%.$$

Для натрия хлорида (депрессия  $1\%$  раствора  $0,576^\circ$ ):

$$x = \frac{0,52}{0,576} = 0,903\%.$$

Для магния сульфата (депрессия  $1\%$  раствора  $0,08^\circ$ ):

$$x = \frac{0,52}{0,08} = 6,5\%.$$

Этот метод расчета изотонических концентраций, основанный на том, что изотонические растворы замерзают при одинаковой температуре, прост, точен и удобен для вычисления, но он может быть применен лишь в отношении тех веществ, для которых известны константы депрессии. В приложении приводится таблица величин депрессий, которая дает возможность применять этот метод в практической работе.

Общей для расчета является формула:

$$m_1 = \frac{0,52 \cdot V}{\Delta t \cdot 100},$$

где  $m_1$ —количество вещества, необходимое для изотонирования (г);  $V$ —объем (мл).

При расчете многокомпонентных систем пользуются следующими формулами. При двух компонентах в прописи:

$$m_2 = \frac{(0,52 - \Delta t^2) \cdot V}{100}.$$

При трех и более компонентах в прописи:

$$m_3 = \frac{(0,52 - (\Delta t^2 + \Delta t^3 + \dots)) \cdot V}{100}.$$

Примеры:

213. Rp. Sol. Novocaini 2% 100,0  
Natrii sulfati q. s.  
ut f. sol. isotonica  
DS.



Депрессия температуры замерзания 1% раствора новокаина 0,122°, а 2% раствора ( $t^2$ ) = 0,244°.

Депрессия 1% раствора натрия сульфата ( $t^1$ ) = 0,15°.

$$m^2 = \frac{(0,52 - 0,244) \cdot 100}{0,15 \cdot 100} = 1,84 \text{ г сульфата натрия.}$$

214. Rp. Atropini sulfatis 0,2  
Morphini hydrochloridi 0,4  
Natrii chloridi q. s.  
ut f. sol. isotonica 20,0  
DS.

Депрессия температуры замерзания 1% раствора атропина сульфата ( $t^2$ ) 0,073°.

Депрессия 1% раствора морфина гидрохлорида 0,086°, а 2% раствора ( $t^3$ ) 0,172°.

Депрессия 1% раствора натрия хлорида ( $t^1$ ) 0,576°.

$$m^3 = \frac{[0,52(0,073 + 0,172)]20}{0,576 \cdot 100} = 0,1 \text{ г натрия хлорида.}$$

**Расчет по эквивалентам по натрия хлориду.** Изотоническим эквивалентом вещества по натрия хлориду называется количество натрия хлорида, создающее в тех же условиях осмотическое давление, одинаковое с осмотическим давлением, вызываемым 1 г данного лекарственного вещества. Например, 1 г безводной глюкозы по осмотическому эффекту эквивалентен 0,178 г натрия хлорида. Это означает, что 1 г безводной глюкозы и 0,178 г натрия хлорида изотонируют одинаковые объемы водных растворов. Или, если, например, эквивалент натрия бромида по хлориду натрия равен 0,62, то это означает, что 1 г натрия бромида и 0,62 г натрия хлорида в одинаковых объемах водных растворов создают одинаковые осмотические давления.

В ГФХ приведена таблица изотонических эквивалентов по натрия хлориду для сравнительно большого количества лекарственных веществ, которой удобно пользоваться в практической деятельности. Например, при поступлении в аптеку рецепта 215 по указанной таблице находят, что эквивалент дикаина по натрия хлориду равен 0,18. Одного натрия хлорида для изотонирования потребовалось бы 0,9 г. Имеющиеся 0,3 г дикаина эквивалентны  $0,3 \cdot 0,18 = 0,05$  г натрия хлорида. Следовательно, натрия хлорида нужно взять  $0,9 - 0,05 = 0,85$  г.

215. Rp. Sol. Dicaini 0,3% 100,0  
Natrii chloridi q. s.  
ut f. sol. isotonica  
DS.

**Графические методы расчета.** За рубежом пользуются также графическими методами расчета изотонических концентраций, позволяющими по разработанным диаграммам (номограммам) быстро, но с некоторой приближенностью определить количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования раствора лекарственного вещества.

## ГЛАВА 50

### ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В АПТЕЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

#### ОБЩИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

##### Растворение

Поскольку приборы для впрыскивания — шприцы — градуированы в миллилитрах, все инъекционные растворы приготавливают весообъемным способом. В связи с этим аптеки должны иметь мерные колбы различ-

ной емкости. Операция растворения сводится к следующему: необходимое по прописи количество лекарственного вещества вносят в мерную колбу, растворяют в части воды (или другого растворителя), после чего объем раствора доводят растворителем до метки. Цилиндры и мензурки как мерные сосуды неточны.

Приготавливать инъекционные растворы с соблюдением весообъемной концентрации можно и при отсутствии мерных колб. В этом случае растворы готовят по массе, но с внесением поправки на количество воды, требуемое для растворения (в зависимости от плотности раствора лекарственного вещества) (см. Приложение 2).

## Фильтрование

Растворы для инъекций должны быть совершенно свободны от каких бы то ни было посторонних частиц. При наличии взвешенных частиц при внутривенном вливании возможна эмболия (закупорка капилляров). По этой причине суспензии вводят только внутримышечно, как и масляные растворы (например, камфорное масло), во избежание масляной эмболии. Для фильтрования применяют высшие сорта фильтровальной бумаги без выщелачиваемых солей. В устье воронки кладут маленький кусочек длиноволокнистой ваты. Растворы, как правило, фильтруют дважды.

Удобны для фильтрования малых количеств инъекционных растворов стеклянные фильтры № 3 (размер пор 15—40 мкм), работающие под небольшим разрежением. В этом случае исключается адсорбция растворенных веществ, что имеет место при фильтровании через бумагу. Для фильтрования непосредственно в аптечную склянку пользуются разными насадками.

Проблема широкого использования стеклянных фильтров при фильтровании инъекционных растворов была решена в ЦАНИИ (З. И. Бульварова) совместно с ЦПКБ Министерства здравоохранения СССР (1962). Разработаны две конструкции установок, выпускаемых Московским экспериментальным заводом «Технолог».

**Аппарат стационарного типа** (рис. 219). Состоит из двух чугунных стоек 1, соединенных траверсой 2, на которых закреплена металлическая панель 3 с четырьмя вмонтированными вакуумными камерами 4. Корпус каждой камеры имеет отверстие, в которое впаивается защитная трубка, на 4—5 мм выступающая из корпуса, куда вставляется соединительная трубка фильтра. В центр крышки вмонтирован штуцер с резиновой прокладкой и затяжной гайкой 6 для создания герметичности при соединении соединительных трубок фильтров. В крышке камеры имеется кран 5, который служит для отключения вакуумной системы. Вакуум-камера снизу оклеена резиной. Фильтрование производится через обратные стеклянные фильтры № 3 или 4 (9). Фильтры помещены в 3—5-литровые банки 12, куда наливают фильтруемый раствор. Банки закрываются крышками и соединены с вакуум-камерами полиэтиленовыми трубками 10. На задней стороне панели проходит распределительная вакуумная трубка 7, которая резиновыми трубками соединяется с насосом 8 и вакуумными камерами. Размещение склянок для сбора профильтрованного раствора производится на регулируемых по высоте подъемных столиках с эксцентриковыми зажимами 13 и съемной пружиной 11, которые плотно поджимают склянки к вакуум-камерам.

**Аппарат карусельного типа** (рис. 220). Состоит из основания, в котором на подшипниках вращается стойка 2. К стойке приварены кронштейны 4, несущие подъемные столы 5 для размещения склянок и фланец с вакуумными камерами 7. Эти части аппарата имеют такую же конструкцию, как и в аппарате стационарного типа. Стеклянные филь-

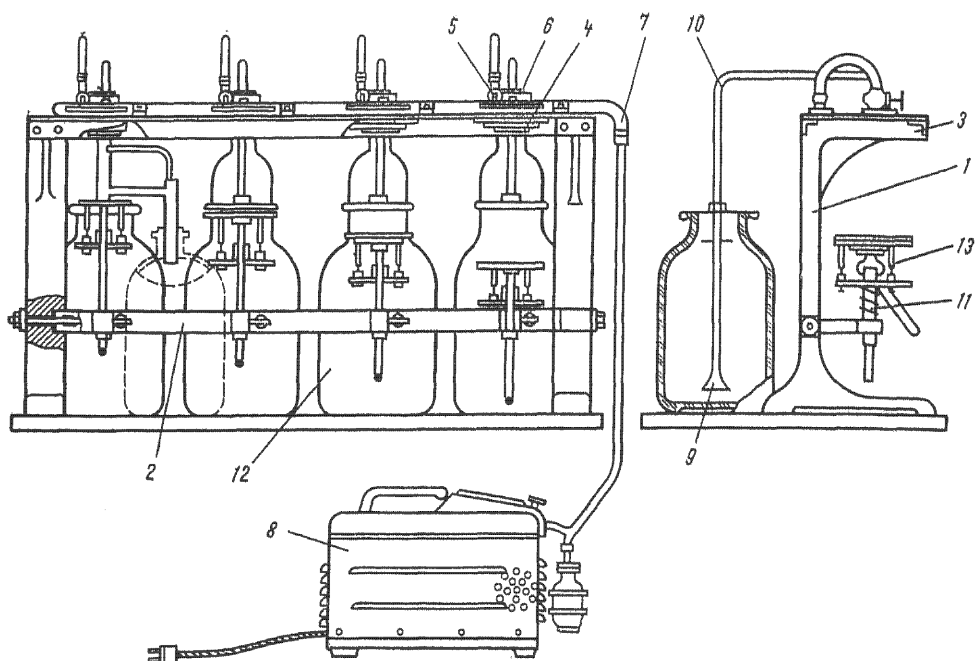


Рис. 219. Схема стационарного аппарата ЦАНИИ для фильтрации растворов. Объяснение в тексте.

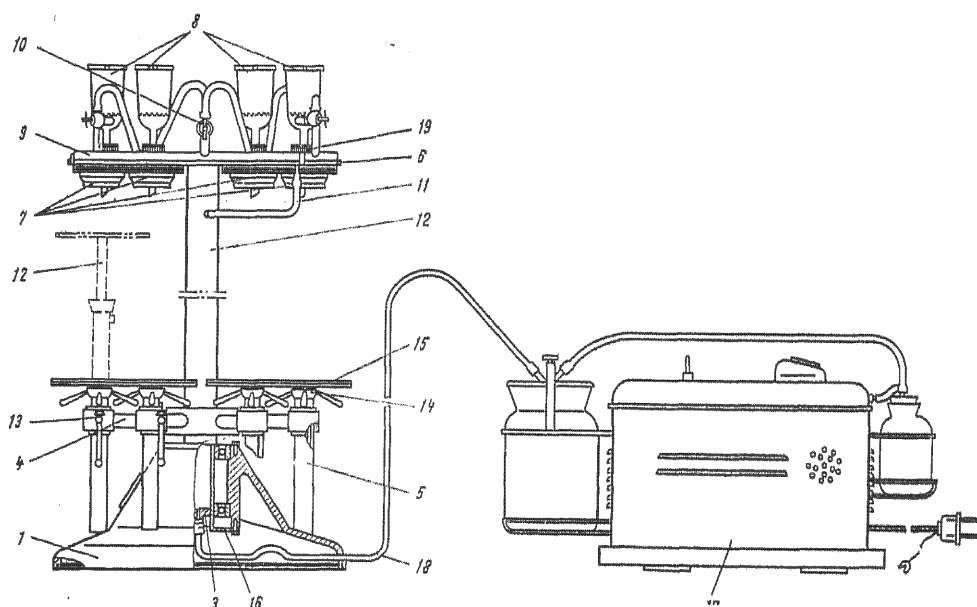


Рис. 220. Аппарат карусельного типа для фильтрации растворов.

1 — основание; 2 — стойка полая; 3 — заглушка с входным штуцером; 4 — кронштейны; 5 — подъемная вакуумная трубка; 6 — опорный диск; 7 — вакуум-камеры; 8 — стеклянные фильтры; 9 — распределительная вакуумная трубка с полый стойкой; 10 — кран; 11 — резиновая трубка, соединяющая распределительную вакуумную трубку с полый стойкой; 12 — винтовые поджимы; 13 — регулировочный стопор; 14 — маховичок для плотного присоединения приемной склянки в вакуум-камере; 15 — резиновое покрытие; 16 — ограничитель; 17 — вакум-насос; 18 — резиновая трубка; 19 — затяжная гайка.

тры 8, куда наливают фильтруемую жидкость, вставляют в защитные трубки и штуцера вакуум-камеры и герметически закрепляют резиновыми уплотнениями и затяжными гайками 19 по аналогии с соединительными трубками обратных фильтров стационарного типа. Фильтры закрыты крышками для защиты от пыли. Вакуум-насосом служит хирургический отсасыватель 17, выпускаемый Харьковским заводом медицинской аппаратуры. Создается разрежение до 540 мм рт. ст. Скорость фильтрования зависит от концентрации раствора, номера фильтра и глубины вакуума; производительность колеблется в пределах от 5 до 14 л/ч.

Для фильтрования больших количеств инъекционных растворов, что имеет место, например, в больничных аптеках, Е. Н. Брагинская предложила видоизмененную конструкцию известного фильтра Конева.

С ориентацией на фильтрацию больших количеств инъекционных растворов в больничных и госпитальных аптеках сконструирована установка, предложенная Н. А. Агалаковым. Фильтр работает под вакуумом по принципу «грибка» с использованием перевернутой воронки Бюхнера. На дно воронки укладывают последовательно один кружок льняной ткани, два кружка фильтровальной бумаги, три слоя стерильной марли. На марлю ровным слоем до верхнего края воронки кладут гигроскопическую вату, лучше гладкую. Сверху ее покрывают снова марлей, а затем марлей обвязывают всю воронку. За 1 ч можно профильтровать 80—100 л одноименного раствора. Более совершенная конструкция вакуум-фильтрационной установки (на 6 сосудов) предложена в 1967 г. А. И. Чирковым (Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова).

### Упаковка

В аптечной практике для отпуска стерильных растворов применяются склянки соответствующей емкости. Весьма существенно, чтобы они были из стекла нейтральных марок во избежание выщелачивания и появления в растворах осадков и других нежелательных изменений<sup>1</sup>. В отдельных случаях (см. частную технологию) допускаются емкости из стекла АБ-1 (слабощелочное).

В связи со сказанным, склянки, применяемые для отпуска инъекционных растворов, обязательно должны проверяться на химическую устойчивость по методикам, приведенным в главе 11.

Склянки для стерильных растворов должны быть с хорошо притертыми пробками. Обыкновенные корковые пробки, образующие пыль и передающие в раствор красящие и экстрактивные вещества, не допускаются. Разрешается применение резиновых пробок, предварительно простерилизованных длительным кипячением в воде. В больничных аптеках, когда стерильные растворы готовят для немедленного употребления, склянки разрешается закупоривать тампоном из необезжиренной стерильной ваты, обвязанным стерильным пергаментом. Под тампон должен быть подложен кусок стерильной марли. М. И. Мамайчук и В. А. Брайловская доказали возможность укупорки склянок со стерильными растворами резиновыми и полиэтиленовыми колпачками (последние под обвязку), позволяющими брать раствор шприцом путем прокалывания колпачка иглой без нарушения стерильности раствора.

Более совершенной формой отпуска стерильных растворов из аптек лечебных учреждений в отделение больницы является отпуск в широкогорлых стандартных (могут быть градуированные) склянках разной емкости со стандартной каучуковой пробкой, закрепляемой обжатым алю-

<sup>1</sup> Вопрос о щелочности стекла и изменениях, протекающих в лекарствах под ее влиянием, детально рассматривается на с. 672.

миниевым колпачком (подобно флаконам с антибиотиками). В корпусе пробки имеются три отверстия, не выходящие, однако, на наружную поверхность пробки. Над этими отверстиями слой каучука сильно утончен и легко прокалывается иглой шприца. Против двух отверстий на наружной поверхности пробки имеются круглые отметки: через одну из них делают прокол для впуска воздуха, через другую вводят иглу шприца для набора раствора. Над третьим отверстием имеется отметка «+». Это означает, что через данное отверстие в раствор, находящийся в склянке (например, изотонический раствор натрия хлорида), можно прибавить какой-нибудь другой раствор.

### **Предупреждение ошибок и контроль<sup>1</sup>**

На рабочих местах во время изготовления инъекционных растворов не должны находиться штангласы с медикаментами, не имеющими отношения к изготавливаемым растворам. Категорически запрещается одновременное изготовление нескольких инъекционных растворов, содержащих разные ингредиенты или одни и те же ингредиенты, но в различных концентрациях.

Приготовленные для стерилизации растворы после укупорки обвязывают листом пергаментной бумаги с удлинненным концом размером 3×6 см, на которой ассистент должен сделать надпись черным графитным карандашом (не чернильным) о входящих ингредиентах и их концентрации и лично расписаться. После этого лекарство стерилизуют.

Ядовитые вещества, входящие в состав инъекционных растворов, отвешивает рецептар-контролер в присутствии ассистента и передает ему для немедленного приготовления раствора.

На склянки с растворами после стерилизации ассистент наклеивает номер, а в аптеках лечебных учреждений — этикетки и передает вместе с рецептом рецептару-контролеру для проверки и последующего оформления.

Все инъекционные растворы для стерилизации должны быть проверены на чистоту, химически — на подлинность и, кроме того (при наличии в аптеке аналитика), подвергнуться количественному анализу. При отсутствии аналитика проводится количественный анализ только растворов новокаина, атропина сульфата, кальция хлорида, глюкозы и изотонического раствора натрия хлорида. Контроль путем опроса ассистента необходимо проводить немедленно после изготовления инъекционных растворов. Кроме того, контролер должен проверить температуру, при которой проводилась стерилизация, и продолжительность ее с учетом свойств стерилизуемого вещества. Рецептар-контролер оформляет склянку с инъекционным раствором сигнатурой и этикеткой синего цвета. Он снимает пергаментную бумагу со склянки только после сличения надписей на рецепте, сигнатуре и склянке.

### **ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ**

**Асептическое приготовление.** Асептически инъекционные растворы лекарственных веществ готовят в тех случаях, когда эти вещества не выдерживают термической стерилизации (барбамил, мединал, апоморфина гидрохлорид, адреналина гидрохлорид, физостигмина салицилат, эуфиллин, этакридина лактат) или растворы их сами по себе ока-

<sup>1</sup> Инструкция по контролю качества лекарств и основных требований по их изготовлению в аптеках (приказ по Министерству здравоохранения СССР № 768 от 29 октября 1968 г.).

зывают бактерицидное действие (аминазин, дипразин, гексаметилен-тетрамин).

В приготовлении инъекционных растворов аминазина и дипразина имеются особенности, поскольку эти вещества оказывают местное раздражающее действие и вызывают дерматиты. Работа с ними должна проводиться под тягой, в резиновых перчатках и марлевых повязках. Раствор для анализа следует забирать в пипетку только с помощью груши. После работы руки следует мыть без мыла только холодной водой, лучше подкисленной.

В ГФХ имеется общее указание о том, что если необходимо быстро приготовить стерильный раствор из веществ, разлагающихся при нагревании, то лекарство готовят асептически с прибавлением 0,5 фенола или 0,3% трикрезола или на насыщенном растворе хлорбутанолгидрата. Такие растворы погружают в воду и нагревают, пока температура не достигнет 80 °С. При этой температуре нагревание продолжают не менее 30 мин. Это указание не следует распространять на растворы уротропина, которые, как уже указывалось, являются самостерилизующимися.

Растворы, приготовленные асептически, отпускают с этикеткой «Приготовлено асептически».

**Приготовление стерилизованных растворов.** Большинство инъекционных растворов готовится с применением термической стерилизации. Выбор способа стерилизации зависит от степени термоустойчивости лекарственных веществ<sup>1</sup>.

В процессе приготовления инъекционных растворов необходимо принимать меры к обеспечению стабильности (неизменности) лекарственных веществ. Неизменность их достигается прежде всего путем подбора оптимальных условий стерилизации (температура, время), затем использование допустимых консервантов, позволяющих достигать необходимого эффекта стерилизации при более низкой температуре, и, наконец, применение стабилизаторов, соответствующих природе лекарственных веществ.

Существенным стабилизирующим фактором в парентеральных растворах является оптимальная концентрация водородных ионов. Говоря об упаковке парентеральных растворов, мы указывали, что выщелачивание из стекла растворимых силикатов и их гидролиз ведут к увеличению pH, а это влечет за собой выпадение оснований алкалоидов и их разложение. Следовательно, для устойчивости солей алкалоидов, растворы должны иметь определенный pH. Установлено также, что омыление сложноэфирных групп, которые имеются в молекулах таких соединений, как атропин, кокаин и др., резко уменьшается с понижением pH. Так, при pH 4,5—5,5 растворы этих веществ можно стерилизовать не только текучим паром, но даже в автоклаве. Понижения pH для достижения устойчивости требуют также растворы некоторых органопрепаратов (адреналин, инсулин), гликозидов и других веществ.

Большое влияние pH оказывает также на эффективность стерилизации, так как жизнеспособность бактерий находится в зависимости от pH среды. Промежуток pH 5,0—7,0 является зоной наибольшей их жизнеспособности и требует больших усилий для достижения стерильности. При pH 5,0 стерильность нередко достигается нагреванием при 80 °С. Таким образом, водородные ионы являются одновременно и стабилизаторами, и консервантами инъекционных жидкостей в пределах, специфических для каждого медикамента.

---

<sup>1</sup> Способ стерилизации официальных растворов указан в ГФХ. Кроме того, имеется свободная таблица стерилизации лекарственных веществ, составленная и изданная ЦАНИИ.

Оптимальная концентрация водородных ионов в инъекционных растворах достигается путем добавки стабилизаторов, которые предусмотрены в фармакопейных статьях. В рассмотренных выше случаях для стабилизации лекарственных веществ, представляющих собой соли слабых оснований и сильных кислот, по ГФХ чаще всего применяется 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты в количестве 10 мл на 1 л стабилизируемого раствора. При этом pH раствора смещается в кислую сторону до pH 3,0.

В качестве стабилизаторов могут использоваться и растворы щелочей, которые необходимо вводить в растворы веществ, представляющих собой соли или сильных оснований и слабых кислот (натрия кофеин-бензоат, натрия нитрит, натрия тиосульфат и др.).

В ряде случаев для стабилизации легко окисляющихся веществ, например аскорбиновой кислоты, в растворы приходится вводить антиоксиданты — вещества, окисляющиеся значительно легче, чем лекарственные вещества (натрия сульфит и др.).

216. Rp. Securini nitratis 0,2  
Sol. Acidi hydrochloridi 0,1 Н. 0,5 ml.  
Aq. pro inject. ad. 100,0  
Sterilisetur!  
DS. По 1 мл под кожу 1 раз в день

Рецепт 216 служит примером раствора вещества, являющегося солью слабого основания (алкалоида секуренина) и сильной кислоты. Стабилизатор (раствор хлористоводородной кислоты) предусмотрен прописью. Его количество несколько меньше, чем применяемое обычно. В растворе создаются пределы pH 3,5—4,5. Раствор стерилизуют текущим паром в течение 30 минут.

217. Rp. Sol. Coffeini-natrii-benzoatis 10% 50,0  
Sterilisetur!  
DS. По 1 мл под кожу 2 раза в день

Рецепт 217 — пример раствора вещества, являющегося солью сильного основания и слабой кислоты. По указанию ГФХ в качестве стабилизатора добавляют 0,1 н. раствор натра едкого из расчета 4 мл на 1 л раствора. В данном случае добавляют 0,2 мл раствора едкого натра pH 6,8—8,0. Раствор стерилизуют текущим паром в течение 30 мин.

218. Rp. Acidi ascorbinici 5% 20,0  
Sterilisetur!  
DS. По 1 мл в мышцы 2 раза в день

Рецепт 218 — пример раствора легко окисляющегося вещества. Приготавливают с антиоксидантом (натрия метабисульфат или натрия сульфит), руководствуясь прописью для ампулированного раствора аскорбиновой кислоты. Вода для инъекций должна быть свежeproкипяченной и насыщенной углекислотой<sup>1</sup>. Стерилизуют текущим паром 15 мин.

219. Rp. Sol. Glucosi 40% 100,0  
Sterilisetur!  
DS.

Для стабилизации растворов глюкозы применяют стабилизатор, предложенный Вейбелем, состоящий из смеси 0,26 г натрия хлорида и 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты на 1 л раствора глюкозы. Для ускорения работы рекомендуется применять заранее приготовлен-

<sup>1</sup> Дистиллированная вода содержит обычно до 9 мг кислорода в 1 л, свежeproкипяченная — 1,4 мг, свежeproкипяченная, насыщенная углекислотой — 0,18 мг.

ный раствор стабилизатора, полученный по прописи: 5,2 г натрия хлорида, 4,4 мл разведенной хлористоводородной кислоты (точно 8,3%) и дистиллированной воды до 1 л. Такого раствора стабилизатора к раствору глюкозы добавляют 5% (независимо от ее концентрации). Роль хлористоводородной кислоты в этом стабилизаторе ясна: нейтрализацией щелочности стекла уменьшается опасность карамелизации глюкозы. Что касается роли натрия хлорида, то, по Вейбелю, он по месту альдегидной группы образует комплексные соединения, тем самым предупреждаются окислительно-восстановительные процессы в растворе. Стабилизированный раствор глюкозы стерилизуют текучим паром в течение 60 мин. Растворы глюкозы являются хорошей питательной средой и обычно бывают сильно загрязнены спорообразующей микрофлорой, в связи с чем удлиненная экспозиция является необходимой. Желтоватые растворы глюкозы до стерилизации необходимо профильтровать через уголь или взболтать с небольшим количеством угля и профильтровать. При приготовлении инъекционных растворов глюкозы нужно учитывать, что она содержит 1 молекулу кристаллизационной воды, поэтому ее следует брать соответственно больше, пользуясь формулой расчета, приведенной в фармакопейной статье:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

где  $a$  — количество безводной глюкозы, требуемой по рецепту;  $b$  — процент содержания воды в препарате по анализу.

В нашем случае (допустим, что потеря в массе при высушивании препарата составила 9,8 г) следует взять глюкозы

$$x = \frac{40 \cdot 100}{100 - 9,8} = 44,34 \text{ г.}$$

220. Rp. Amidopyrini 2,0  
Coffeini-natrii-benzoatis 0,8  
Novocaini 0,2  
Aq. pro inject. 20,0  
Sterilisetur!  
DS.

В приготовлении сложного инъекционного раствора по рецепту 220 имеется некоторое своеобразие. В склянку вносят амидопирин, натрия кофеин-бензоат, новокаин, наливают воды, закрывают пробкой, погружают в кипящую водяную баню и оставляют, постепенно помешивая, до полного растворения ингредиентов. Затем прозрачный раствор выдерживают в кипящей бане еще в течение 3—5 мин. Раствор фильтруют в склянку, герметически укупоривают и стерилизуют текучим паром 30 мин. Перед употреблением раствор проверяют на отсутствие осадка, который иногда образуется вследствие частичного выпадения амидопиринна, так как по содержанию амидопиринна (1:10) раствор перенасыщен (растворимость амидопиринна 1:20). В случае осадка раствор подогревают в горячей воде до полного растворения осадка и принимают охлажденным до 36—37 °C.

221. Rp. Ol. Camphorati 20% 100,0  
Sterilisetur!  
DS. По 2 мл под кожу

Рецепт 221 — пример масляного инъекционного раствора. Камфору растворяют в большей части теплого (40—45 °C) стерилизованного персикового (абрикосового, миндального) масла. Фильтруют через сухой фильтр в сухую мерную колбу и доводят маслом до метки, промывая им фильтр. После этого содержимое колбы переводят в стерильную склянку с притертой пробкой. Стерилизацию готового раствора прово-



дят текучим паром в течение 1 ч. Эту операцию необходимо рассматривать как гарантийную, поскольку обеспложивание среды уже достигнуто при стерилизации масла.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ СУСПЕНЗИЙ

При стерилизации взвеси теряют однородность, поэтому стерилизуют порознь входящие ингредиенты согласно их свойствам, после чего лекарство готовят в асептических условиях:

222. Rp. Hydrargyri salicylatis 5,0

Ol. Amygdalarum 50,0

Sterilisetur!

DS. По 1 мл в ягодичную мышцу 3 раза в декаду. Перед употреблением тщательно взбалтывать.

Например, по рецепту 222 ступку, пестики и склянку для лекарств стерилизуют горячим воздухом. Применяемый иногда в аптеках способ стерилизации ступок сжиганием в ней спирта ненадежен (участок ступки, где догорает спирт, не нагревается). Миндальное (персиковое) масло стерилизуют также горячим воздухом. Ртутн салицилат в количестве 5 г растирают в стерильной ступке стерильным пестиком с 2—3 г стерильного масла, пока не получится совершенно однородная взвесь. Далее смесь разбавляют половинным количеством масла и остатком его смывают в стерильную склянку с притертой пробкой. Повторно стерилизовать (как это иногда рекомендуется) не следует, так как стерилизация может вызывать флоккуляцию суспензии.

#### ГЛАВА 51

#### ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

В 1885 г. петербургский фармацевт проф. А. В. Пель впервые предложил специальные стеклянные сосуды — ампулы, рассчитанные на разовый прием помещенного в них стерильного раствора лекарственного вещества. С этого времени производство стерильных и асептически приготовленных лекарств получило материальную базу, позволившую внедрить в аптечную практику более совершенную, чем в склянках, форму отпуска указанных лекарств. Основное преимущество ампулирования заключается в том, что оно позволяет делать запас стерильных лекарств и тритом в дозированной форме. Растворы для инъекций, отпускаемые из аптеки в склянках, обычно рассчитаны на несколько приемов. С ними нужно обращаться очень осторожно, чтобы при откупоривании не занести в раствор пыль — носителя микрофлоры.

Первое время ампулирование инъекционных растворов, подобно таблеточному производству, осуществлялось непосредственно в аптеке, в аптечной лаборатории. Однако по мере расширения номенклатуры инъекционных растворов и увеличения потребности в них, а также усложнения прописей их стали производить на фармацевтических заводах. В настоящее время в СССР ампулирование лекарств осуществляется почти исключительно на заводах, и масштабы этого производства быстро растут. Ежегодный выпуск ампул в настоящее время превышает 5 млрд. шт.

#### АМПУЛЫ КАК ВМЕСТИЛИЩА И ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЕ

Ампулы представляют собой стеклянные сосуды различной емкости и формы (рис. 221), состоящие из расширенной части — корпуса (пульки), куда помещаются лекарственные вещества (в растворе или

дят текучим паром в течение 1 ч. Эту операцию необходимо рассматривать как гарантийную, поскольку обеспложивание среды уже достигнуто при стерилизации масла.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ СУСПЕНЗИЙ

При стерилизации взвеси теряют однородность, поэтому стерилизуют порознь входящие ингредиенты согласно их свойствам, после чего лекарство готовят в асептических условиях:

222. Rp. Hydrargyri salicylatis 5,0

Ol. Amygdalarum 50,0

Sterilisetur!

DS. По 1 мл в ягодичную мышцу 3 раза в декаду. Перед употреблением тщательно взбалтывать.

Например, по рецепту 222 ступку, пестики и склянку для лекарств стерилизуют горячим воздухом. Применяемый иногда в аптеках способ стерилизации ступок сжиганием в ней спирта ненадежен (участок ступки, где догорает спирт, не нагревается). Миндальное (персиковое) масло стерилизуют также горячим воздухом. Ртутный салицилат в количестве 5 г растирают в стерильной ступке стерильным пестиком с 2—3 г стерильного масла, пока не получится совершенно однородная взвесь. Далее смесь разбавляют половинным количеством масла и остатком его смывают в стерильную склянку с притертой пробкой. Повторно стерилизовать (как это иногда рекомендуется) не следует, так как стерилизация может вызывать флоккуляцию суспензии.

#### ГЛАВА 51

#### ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ЗАВОДСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

В 1885 г. петербургский фармацевт проф. А. В. Пель впервые предложил специальные стеклянные сосуды — ампулы, рассчитанные на разовый прием помещенного в них стерильного раствора лекарственного вещества. С этого времени производство стерильных и асептически приготовленных лекарств получило материальную базу, позволившую внедрить в аптечную практику более совершенную, чем в склянках, форму отпуска указанных лекарств. Основное преимущество ампулирования заключается в том, что оно позволяет делать запас стерильных лекарств и тритом в дозированной форме. Растворы для инъекций, отпускаемые из аптеки в склянках, обычно рассчитаны на несколько приемов. С ними нужно обращаться очень осторожно, чтобы при откупоривании не занести в раствор пыль — носителя микрофлоры.

Первое время ампулирование инъекционных растворов, подобно таблеточному производству, осуществлялось непосредственно в аптеке, в аптечной лаборатории. Однако по мере расширения номенклатуры инъекционных растворов и увеличения потребности в них, а также усложнения прописей их стали производить на фармацевтических заводах. В настоящее время в СССР ампулирование лекарств осуществляется почти исключительно на заводах, и масштабы этого производства быстро растут. Ежегодный выпуск ампул в настоящее время превышает 5 млрд. шт.

#### АМПУЛЫ КАК ВМЕСТИЛИЩА И ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЕ

Ампулы представляют собой стеклянные сосуды различной емкости и формы (рис. 221), состоящие из расширенной части — корпуса (пульки), куда помещаются лекарственные вещества (в растворе или

Рис. 221. Типы ампул.

другом состоянии), и 1—2 капилляров («шеек»), которые служат для наполнения и опорожнения ампул. Капилляры запаивают, изолируя таким образом лекарственные вещества, находящиеся в ампуле, от внешнего воздействия.

Размеры выпускаемых в СССР ампул регламентируются ТУ 1357—55 (табл. 24.). Наиболее распространенными являются ампулы емкостью от 1 до 10 мл, из которых большинство составляют ампулы емкостью 1 мл. Ампулы бывают цилиндрические, округлые, сигаровидные, четырех- или шестигранные и другой формы. Ампулы с двумя шейками применяются обычно для реактивов и иногда для глазных капель. Ампулы с одной шейкой более удобны в отношении упаковки и пользования. Наиболее рациональны ампулы с перехваченной шейкой, так как жидкость благодаря перехвату не может попасть в оттянутый капилляр, что важно при запаивании и вскры-

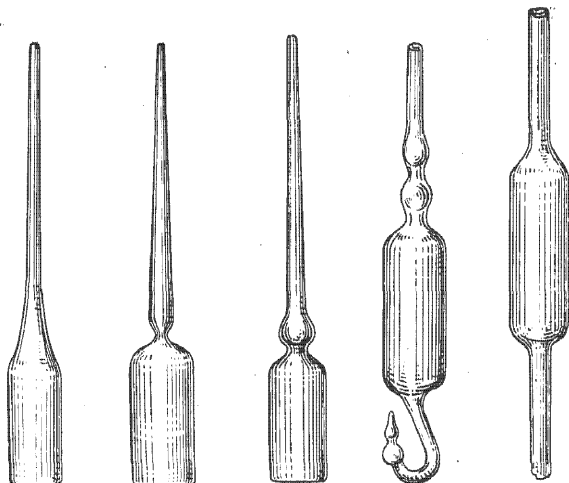


Таблица 24  
Основные размеры ампул

Емкость, мл		Размеры, мм			
номинальная	фактическая	пухляк наружный диаметр	высота	капилляра наружный диаметр	высота
1	1,15—1,45	9,0—10,5	20—24	2—3	75—85
2	2,25—2,7	10,5—12	27—33	2—3	75—85
5	5,5—6,6	13,5—15	43—51	3—4,5	75—85
10	11—13,5	15—17	68—78	3—4,5	85—95
25	21—25	19—21	80—90	4—5,5	85—95
25	26—31	21—23	82—90	5,5—7	85—95
50	52—61	25—27	120—130	6—8	95—105

тии ампул. Обычно изготавливают ампулы с плоским доньшком. Их делают преимущественно из белого стекла, иногда из желтого и очень редко из цветного.

Фармацевтические предприятия могут пользоваться готовыми ампулами, изготовленными стекольными заводами, или выделывают их сами в стеклодувных отделениях, работающих в тесном контакте с другими отделениями ампульного цеха.

### Химические свойства стекла

Стекло представляет собой твердый раствор, полученный в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов и окислов металлов и обладающий механическими свойствами твердых тел. В состав стекла входят различные окислы:  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и др. Среди видов неорганических стекол (боросиликатные, боратные и др.) особенно большая роль в практике принадлежит стеклам, сплавленным

на основе кремнезема, — силикатным стеклам. Вводя в состав стекла определенные окислы, получают стекла с заранее заданными физико-химическими свойствами. Наиболее простой состав имеет стекло, полученное расплавлением чистого кремнезема до образования стекло-видной массы. Из такого стекла обычно изготавливают так называемую кварцевую посуду, которая обладает большой термической и химической стойкостью.

Для изготовления ампул стекльной промышленностью в настоящее время выпускаются специальные сорта (марки) ампульного стекла (табл. 25), которые регламентируются отраслевым стандартом ОСТ 64—2—78—72.

Т а б л и ц а 25

Состав ампульных сортов стекла (в процентах по массе)

Марка стекла	Содержание окислов, %								
	SiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CaO	MgO	BaO	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	Li <sub>2</sub> O
НС-1	73,0	4,5	4,0	7,0	1,0	—	8,5	2,0	—
НС-2	73,0	3,5	2,5	7,0	1,0	—	11,0	2,0	—
НС-2А	73,0	3,5	2,5	5,0	3,0	—	11,0	2,0	—
НС-3	72,8	4,5	6,0	6,1	0,8	—	8,1	1,7	—
Чехословацкое	75,31	2,0	7,4	1,0	0,38	3,71	6,4	0,7	—
АБ-1	73,0	3,10	—	7,0	2,5	—	13,5	1,0	—
Американское нейтральное	74,5	5,1	9,4	1,0	0,2	2,4	—	0,9	6,2
«Пирекс»	80,5	5,5	11,7	0,4	—	—	4,4	—	—
ХТ	74,0	5,0	8,0	1,0	0,2	4,0	5,0	2,8	—

До 1973 г. промышленностью выпускалось нещелочное стекло только марок НС-1 и НС-2, причем первое вследствие большего содержания В<sub>2</sub>О<sub>3</sub> и меньшего — Na<sub>2</sub>O было более стойким. Недавно введенная марка стекла НС-2А по физико-химическим свойствам аналогична стеклу НС-2. Изменение соотношения двухвалентных окислов СаО и MgO (при сохранении общей их суммы) несколько облегчило производственный процесс. Что касается вновь введенной марки ампульного стекла НС-3, то последнее как содержащее значительно большее количество В<sub>2</sub>О<sub>3</sub> (6%) при меньшем содержании щелочных и щелочноземельных окислов является наиболее химически стойким отечественным ампульным стеклом.

Кроме отечественных сортов ампульного стекла (НС-нещелочное и АБ-1 — безборное стекло), в таблицу включены для сравнения сорта некоторых зарубежных стекол и сорт «Пирекс» — тугоплавкое (содержит много кремнезема) и химически наиболее стойкое стекло из-за высокого содержания окиси бора (11,7%). По последней причине оно, кроме того, и кислое. В таблице указано также стекло отечественной марки ХТ (химически и термически стойкое). Из дровот стекла этой марки изготавливаются шприцы «Рекорд».

Свойства стекла зависят от входящих компонентов и их соотношений в сплаве. К наиболее важным качествам стекла относится его химическая стойкость.

Химическая устойчивость характеризует сопротивляемость стекол разрушающему действию агрессивных сред.

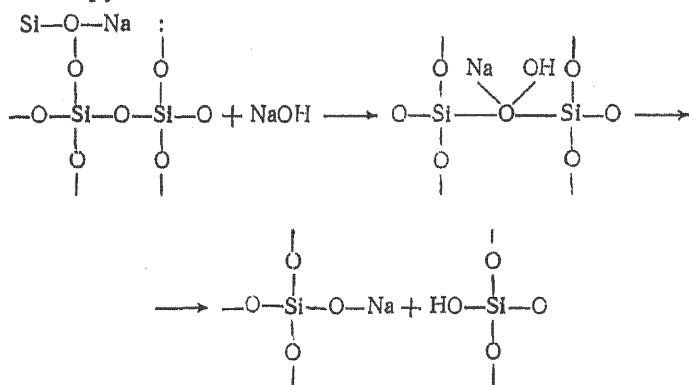
На стекло воздействуют различные химические агенты, растворяя его составные части и вызывая коррозию. Одним из самых вредных для стекла веществ является вода, переводящая силикаты в щелочи и создающая благодаря этому затруднения при изготовлении многих инъек-

ционных растворов. Способность воды растворять отдельные составные части стекла начинает проявляться уже в первые минуты контакта водного раствора со стеклом даже при комнатной температуре и усиливается при хранении. Стерилизация оказывает очень сильное влияние и сдвиг pH.

Явления, происходящие в результате воздействия различных водных растворов на стекло ампул, станут понятными, если учесть, что поверхностный слой стекла всегда насыщен ионами щелочных и щелочноземельных металлов благодаря их высокой подвижности (и небольшому заряду по сравнению с высоким зарядом четырехвалентного иона кремния). По этой причине ион натрия даже при комнатной температуре может замещаться другими ионами. Ионы щелочных металлов легко перемещаются из внутренних слоев стекла на место ионов, вступивших в реакцию.

При воздействии на стекло растворов кислот происходит нейтрализация щелочи, причем если раствор содержит относительно много кислоты (pH 3,0 и ниже), то выщелачивание поверхности стекла происходит без заметного изменения концентрации водородных ионов. Если же на стекло действуют растворы с pH выше 3,0 и вода, то реакция нейтрализации весьма заметно отражается на концентрации водородных ионов и pH резко возрастает. При воздействии растворов кислот и воды реакции выщелачивания сопровождаются образованием на поверхности стекла гидратной кремнеземистой пленки, обогащенной щелочноземельными компонентами стекла. Толщина этой пленки постепенно увеличивается, что затрудняет выход щелочных металлов из внутренних слоев стекла. В связи с этим процесс выщелачивания, начавшийся вначале быстро, постепенно затухает, что видно из кривых, которые, достигнув максимума, далее идут параллельно оси абсцисс.

По-другому протекает воздействие щелочных растворов на поверхность стекла. Вначале они не образуют пленок, а растворяют и смывают поверхностный слой, разрывая при этом связи  $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$  и приводя к образованию групп  $\text{Si}-\text{O}-\text{Na}$



#### Реакция выщелачивания стекла

В результате такого воздействия самый верхний слой стекла полностью переходит в раствор, подвергается гидролизу и приводит к увеличению pH раствора. Однако этот процесс не может идти длительное время, так как все стекла имеют избыточное количество кремнезема, что приводит к образованию кремнеземистой пленки, содержащей щелочноземельные окислы и прекращающей дальнейшее растворение щелочи.

Вещества, растворенные в воде, воздействуют на стекло в зависимости от своих свойств, соли сильных оснований и слабых кислот, отщеп-

ляющие при гидролизе щелочи, действуют аналогично щелочам. Соли слабых оснований и сильных кислот действуют так же, как кислоты, ибо гидролизуются с образованием кислот. При выщелачивании в раствор выделяется чистый кремнезем, который в виде тончайшей взвеси находится в растворе и может оказать вредное воздействие на организм. Кремнеземистая пленка также может отделяться и загрязнять раствор. Продукты выщелачивания в свою очередь могут воздействовать на лекарственные вещества, растворы которых омывают стекло. Об этом уже говорилось выше.

#### Определение качества стекла

При оценке качества ампульного стекла проверяют прежде всего его химическую и термическую стойкость.

**Определение химической стойкости.** Химическая стойкость стекла в некоторых случаях может быть определена уже по внешнему его виду. При хранении на стекле появляется пленка влаги, постепенно переводящая силикаты в щелочи. Углекислота воздуха вступает во взаимодействие со щелочами, образуя карбонаты щелочноземельных металлов, выветривающиеся после высыхания водной пленки и оставляющие грязный налет. Таким образом, чистота стеклянных трубок является первым признаком их доброкачественности. Загрязнения говорят о низкой химической стойкости стекла.

Основными методами определения доброкачественности ампульного стекла являются химические. Из них официальным считается метод, принятый ГОСТ 10780—64.

Отобранные ампулы тщательно промывают горячей водой, дважды ополаскивают дистиллированной водой, наполняют свежеперегнанной дистиллированной водой (рН 5,0—6,8) до номинальной вместимости и запаивают. Ампулы автоклавируют в течение 30 мин при давлении 2 ата, а затем после их охлаждения определяют при помощи рН-метра сдвиг рН воды, извлеченной из ампул, по отношению к рН исходной дистиллированной воды. Сдвиг рН должен быть не выше 2,9 для ампул, изготовленных из стекла марки АБ-1, не более 1,3 для марки НС-1 и 2,0 для марки НС-2.

Ввиду того что растворы различных лекарственных веществ по-разному агрессивны по отношению к стеклу, лучше испытывать ампулы с теми лекарственными веществами, для которых они предназначены.

Из других известных методов простотой отличается фенолфталейновый метод (предложен Д. И. Поповым и Б. А. Клячкиной). Ампулы заполняют водным раствором индикатора (1 капля 1% спиртового раствора фенолфталейна на 2 мл воды), запаивают и делят на три части: одну часть ампул стерилизуют 30 мин при 100 °С, другую — 20 мин при 120 °С и третью оставляют для контроля. В ампулах из химически стойкого стекла (НС-1) не наблюдается красного окрашивания даже при автоклавировании. Если это окрашивание появилось после автоклавирования, но отсутствовало после стерилизации при 100 °С, такие ампулы рассматриваются как менее стойкие (НС-2). Окраска в обоих случаях стерилизации говорит о малой химической стойкости ампул (АБ-1); они пригодны для наполнения только масляными растворами.

При определении химической стойкости ампул необходимо учитывать удельную поверхность их, т. е. отношение внутренней поверхности ампулы к объему находящейся в ней жидкости (табл. 26).

Из таблицы видно, что чем меньше ампулы, тем больше отношение внутренней поверхности ампулы к объему находящейся в ней жидкости. Следовательно, химическая стойкость стекла таких ампул должна быть большей.

Таблица 26

Размер поверхности стекла, приходящейся на 1 мл жидкости, в зависимости от номинальной емкости ампул

Номинальная емкость ампулы, мл	Общая внутренняя поверхность стекла в ампуле, см <sup>2</sup>	Размер поверхности стекла на 1 мл жидкости, см <sup>2</sup>
1	10,6	10,6
15	48,0	3,2
50	80,5	1,6

**Определение термической стойкости.** Ампулы должны обладать не только химической, но и термической стойкостью, т. е. не разрушаться при резких колебаниях температуры, в частности при стерилизации. Проверку термической стойкости производят следующим образом: испытуемые ампулы наполняют дистиллированной водой, запаивают и нагревают в автоклаве при 120 °С в течение 30 мин. Партию ампул считают годной, если не менее 95% ампул взятой пробы останутся целыми.

При оценке доброкачественности ампульного стекла немаловажное значение имеют его легкоплавкость, бесцветность и прозрачность.

**Легкоплавкость стекла.** Ампульное стекло должно быть достаточно легкоплавким, чтобы шейку ампулы можно было быстро запаять в пламени горелки. Легкоплавкость устанавливают практическим путем, так как нормы еще не разработаны.

**Бесцветность и прозрачность стекла.** Эти качества стекла дают возможность заменить в инъекционном растворе механические загрязнения (волоски, осколки стекла, обрывки фильтровального материала), а также признаки порчи растворов (помутнение, появление осадка, изменение цвета раствора и т. д.). Применять оранжевые или другого цвета стекла рекомендуется не всегда, ибо в таких ампулах нельзя заметить изменений окраски растворов (адреналина и некоторых других). Кроме того, по литературным данным, применение ампул из желтого стекла в некоторых случаях (растворы натрия аскорбината) является вредным, так как при стерилизации из стекла выделяется остаточное количество железа. В заключение нужно указать, что ампулы с инъекционными растворами сохраняют уложенными в коробки, куда не проникает свет.

### Подготовка дров для производства ампул

Исходным материалом для производства ампул служат стеклянные трубки длиной  $1500 \pm 50$  мм, называемые дровами. Дрова должны быть однородными (без пузырьков воздуха и включений), правильной формы в разрезе (круг, а не эллипс) и одинакового диаметра по всей длине.

Подготовка дров для производства ампул складывается из четырех операций: калибровки, промывки, сушки и предохранительной упаковки. Промывка и сушка могут быть взаимосвязанными операциями.

#### Калибровка дров

Для ампул одной партии (серия) необходимо применять трубки одного диаметра и с одинаковой толщиной стенок, чтобы все ампулы изготавливаемой серии имели один объем. С этой целью их калибруют, т. е. сортируют по внешнему диаметру. От точности калибровки дров

зависят стандартность изготавливаемых из них ампул и в равной степени механизация и автоматизация ампульного производства. Дрот калибруется на следующие группы (табл. 27).

Т а б л и ц а 27  
Характеристика стеклодрота

Номер группы	Размеры стеклодрота, мм		Номинальная емкость ампул, мл
	наружный диаметр	толщина стенки	
1	От 9 до 10,5	0,4—0,6	1
2	» 10,5 » 12	0,4—0,6	2
3	» 13,5 » 15	0,4—0,7	5
4	» 15 » 17	0,5—0,7	10
5	» 19 » 21	0,5—0,8	20
6	» 21 » 23	0,6—0,8	25
7	» 25 » 27	0,6—0,8	50

Калибровку стеклодрота проводят на машине Н. А. Филипина. Схематично машина изображена на рис. 222. Стеклообразующие трубки 8 по направляющим 1 скатываются до упора 6, откуда при помощи захватов 5 ступенчато подаются на калибры 3. Если диаметр трубки больше отверстия калибра, то при следующем такте трубка поднимается

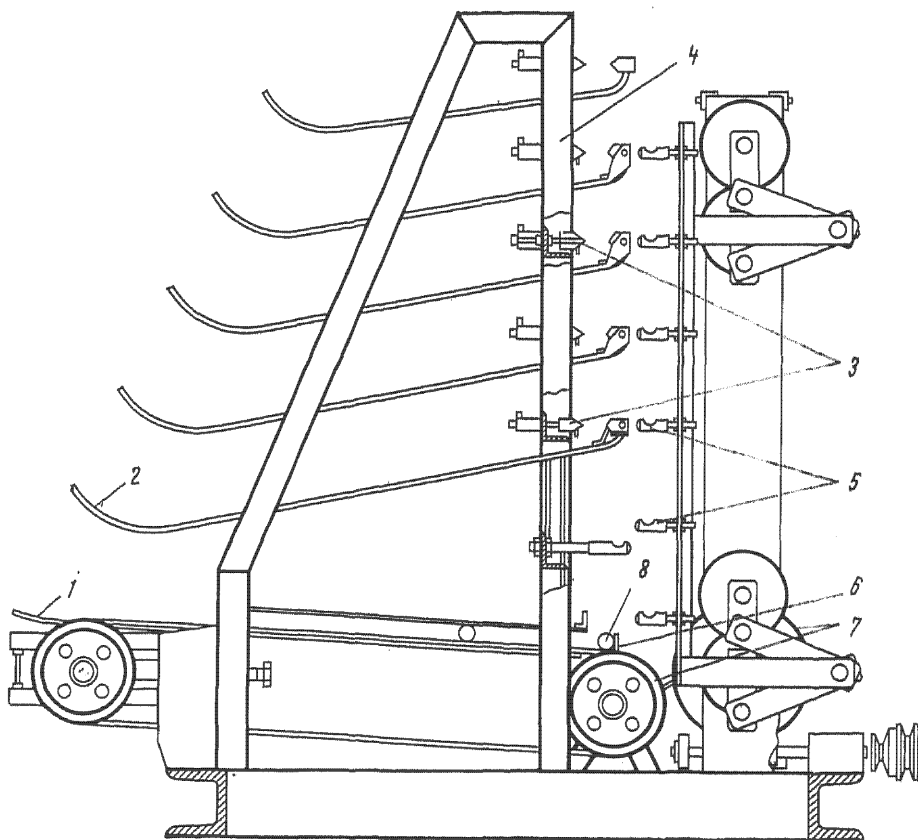


Рис. 222. Схема установки для калибровки дротов по наружному диаметру. Объяснение в тексте.



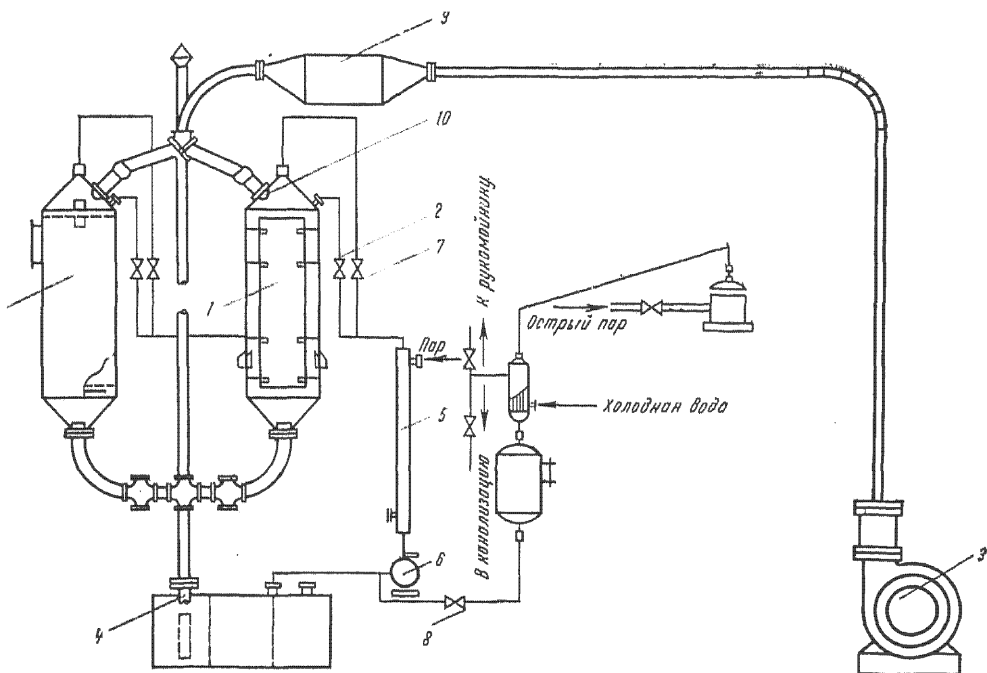


Рис. 223. Схема установки для мойки стеклодрота. Объяснение в тексте.

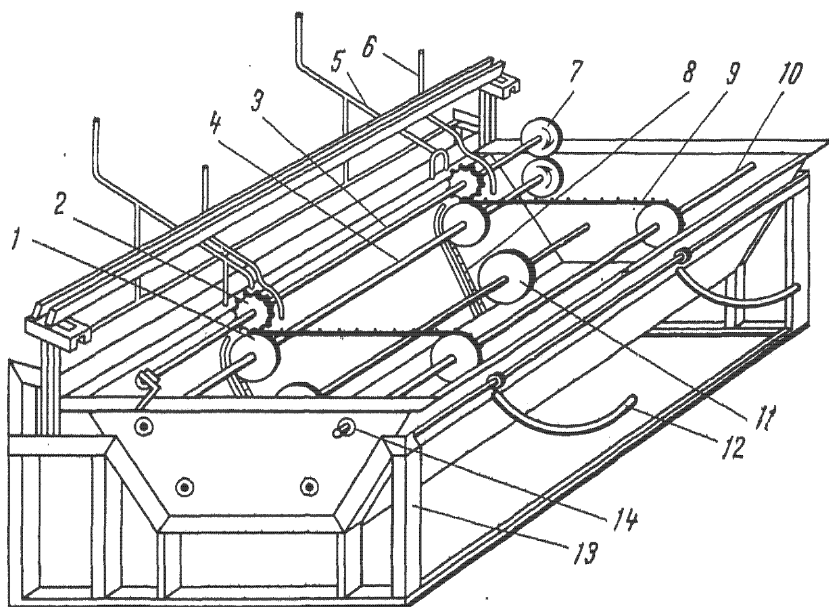


Рис. 224. Схема установки для мойки стеклодрота ультразвуком. Объяснение в тексте.

захватами вверх на следующий калибр и т. д. Захваты укреплены на общей планке 4, совершающей при помощи привода 7 движение по «восьмерке» в направлении расположения калибров, что обеспечивает перенос стеклянной трубки с одного калибра на другой. Трубки, диаметр которых соответствует размеру калибра, по наклонным направ-

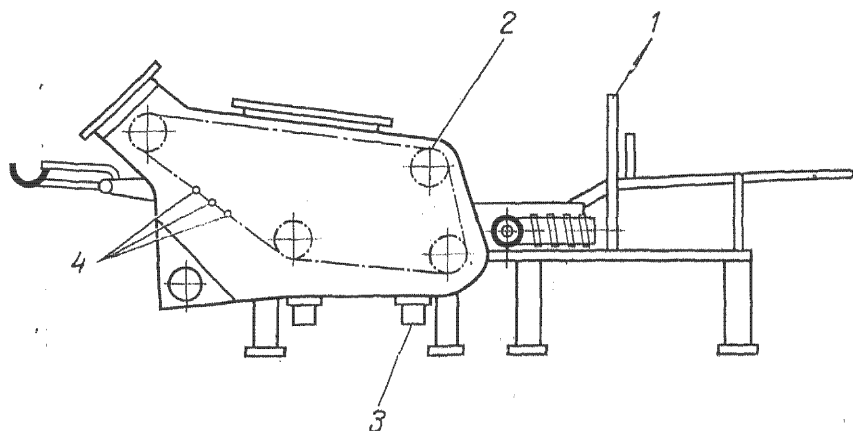


Рис. 225. Схема установки для контактно-ультразвуковой мойки стеклодрота. Объяснение в тексте.

для скатывающихся в накопитель 2, откуда поступают на мойку. Стеклодрот калибруют по диаметру с интервалом 0,3—0,5 мм в двух точках на расстоянии 700 мм.

#### Промывка стеклодрота

Промывка стеклодрота от механических загрязнений в значительной степени облегчает последующую промывку ампул и, следовательно, чистоту ампулируемых растворов. Операция промывки осуществляется или камерным способом или с помощью ультразвука.

**Камерный способ.** Установка для промывки (рис. 223) представляет собой две герметически закрывающиеся цилиндрические камеры 1, поочередно загружаемые вертикально стоящими пучками дрота. После загрузки камеру закрывают и заполняют горячей водой температуры 60—70 °С через штуцер 2. Дрот замачивают в течение 1—1½ ч, после чего воду спускают в бачок 4, для фильтрации отработанной воды и начинают промывку дрота душированием горячей профильтрованной промывной водой. По окончании мойки дрот дополнительно душируют горячей дистиллированной водой.

Душирующее устройство работает на принципе сегнерова колеса. Поступающая через отверстия сегнерова колеса вода воздает сплошную движущуюся завесу, промывающую вертикально стоящие связки дрота. По окончании промывки, которая длится 20 мин в камеру подают профильтрованный подогретый воздух для сушки дрота. Сушку производят в течение 1—2 ч. Полный цикл мойки и сушки дрота длится 4 ч.

Качество мойки стеклодрота улучшается при использовании современных моющих средств (ПАВ). Для удаления остатков моющих средств стенки трубок надо тщательно промывать подкисленной водой.

**Ультразвуковой способ.** Одна из установок, предложенная И. Э. Эльпинером в 1963 г. (рис. 224), представляет собой горизонтальную ванну, укрепленную на станине 13, и имеет следующие основные узлы: питатель 5, 6, цепной транспортер 9, душирующее устройство 14 и приемник мытого стеклодрота 12. Регулировка поступления стеклодрота на распределительные звездочки 2 ведомого вала 3 осуществляется с помощью верхней 6 и нижней 5 направляющих питателя. Ведомый вал связан с ведущим валом 4 двумя шестернями 7. Распределительные звездочки сменные и устанавливаются в зависимости от диаметра

стеклодрота. В торцовые стенки ванны вмонтированы три неподвижных вала 10, несущих по два свободно вращающихся ролика 11. На ведущем валу закреплены две звездочки 1, с помощью которых осуществляется работа транспортера.

В отверстие дна ванны вмонтированы четыре магнитострикционных преобразователя ПМП-2,5. По бокам и дну ванны установлены направляющие 8 для регулировки зазора при движении стеклодрота. В торцовой стенке ванны на выходе имеется установлено душирующее устройство. В ванне поддерживается постоянный уровень воды 400 мм. Промытый стеклодрот направляется в приемник 12, где его связывают в пучки. Процесс мойки осуществляется следующим образом. После калибровки стеклодрот укладывается на нижней направляющей питателя и скатывается на звездочки, которые передают его транспортеру, продвигающему стеклодрот через ванну над магнитострикторами, где он подвергается воздействию ультразвука. На выходе из ванны стеклодрот душируется струей горячей (60—70 °C) воды, предварительно очищенной на фильтр-прессе.

**Контактно-ультразвуковой способ** (Столярова Г. Г. и др., 1972). Схема установки показана на рис. 225. Дрот загружается в приемник, автоматически выравнивается по торцу 1, поштучно загружается в несущую цепь 2, с помощью которой вводится в контакт с рабочей поверхностью 3 магнитострикционных преобразователей ПМС-6М (частота 20 000 Гц, интенсивность 1,2 Вт/см<sup>2</sup> в течение 7 с. Озвученный дрот ополаскивается струей профильтрованной воды 4 под давлением 5—6 кгс/см<sup>2</sup>.

Камерный способ промывки применяется на большинстве заводов. Его преимущества: высокая производительность, возможность автоматизации процесса по заданным параметрам мойки, простота обслуживания, сушка в этом же аппарате. Недостатком является большой расход воды, но главное — меньшая эффективность очистки дрота от загрязнений, чем при ультразвуковых способах отмычки. По данным Ф. А. Конева и А. С. Поляковой (1965), оптимальная скорость потока моющей воды, достаточная для преодоления сил адгезии (прилипания), возникающих при контакте частиц с поверхностью стекла, должна быть близка к 100 см/с. Такой скорости потока воды при камерном способе обеспечить нельзя: обычно она не превышает 10 см/с.

Эффективность воздействия очистки ультразвуком оказалось возможным значительно повысить за счет непосредственного контакта стенок дрота с источником колебаний, а не через слой жидкости. В последнем случае установка И. Э. Эльпинера и подобные ей наблюдается снижение интенсивности ультразвукового воздействия на границе двух сред с различными волновыми сопротивлениями (в данном случае воды и стекла). При контактном способе ультразвуковые колебания возбуждаются в самом очищаемом изделии, которое становится излучателем, и очистка поверхности осуществляется как за счет специфических эффектов, возникающих в жидкости (импульсы давления при захлопывании кавитационных полостей), так и за счет изгибных механических колебаний самого дрота.

#### Сушка и предохранительная упаковка

При ультразвуковых способах промывки дров для их сушки требуют дополнительные воздушные сушилки, в которые их устанавливают собранные в пучки. После сушки каждый пучок дров с обеих торцовых сторон обертывают плотной бумагой под обвязку. В таком виде пучки дров хранят до подачи на изготовление ампул.

## Изготовление ампул

Ампулы всех размеров с пережимом и без него изготавливаются на карусельных полуавтоматах «Амберг» и «Матвер». Общий вид полуавтомата «Амберг» показан на рис. 226; он производит в час до 1100 ампул емкостью 1—2 мл, до 1000 ампул емкостью 10 мл и до 700 ампул емкостью 20 мл. Полуавтомат работает по следующей принципиальной схеме (рис. 227). В верхний патрон *I* вставляется стеклянная трубка, которая в позиции *I* опускается до ограничителя длины 3. Нижний патрон 4, опираясь на шток и ролик 5, двигается по конусу 6. В позиции *II* нижний патрон зажимает конец стеклянной трубки, которая, вращаясь вокруг своей оси, разогревается в пламени горелки 2 до размягчения. В позиции *III* горелки 2 тушатся, патрон опускается и растягивает трубку, образуя капилляр. В позиции *IV* зажигаются горелки 7, дающие острое пламя, которое отрезает капилляр, одновременно запаивая дно следующей ампулы (позиция *V*). После этого разжимается патрон 4 и готовая ампула 10 выпадает из автомата (позиция *VI*) на лоток 8. Далее по поднимающемуся конусу патрон 4 вновь возвращается в позицию *I* и цикл начинается сначала.

На рис. 228 изображена кинематическая схема новейшего 16-шпиндельного автомата модели О-7 для производства ампул емкостью от 1 до 20 мл, производительностью до 3100 шт. в час (из дрота диаметром 7—25,5 мм). Ампульный автомат является непрерывно вращающейся каруселью, снабженной 16 парами патронов (нижние и верхние) с вертикальным питанием. Рабочие процессы, необходимые для производства ампул, выполняются за один полный оборот. Таким образом, за один полный оборот изготавливается 16 ампул, которые подаются на сборный лоток.

Автомат приводится в действие электродвигателем 1, соединенным с бесступенчатым регулятором скорости 2 при помощи муфты сцепления 12, а также посредством предохранительной эластичной муфты соединен с приводным механизмом 4 карусели и механизмом, сообщающим возвратно-поступательное движение раме с наружными горелками 10. Приводной механизм состоит из червячной передачи 15, снабженной шестеренчатой передачей из трех пар цилиндрических шестерен 5, и предназначен для следующего. Посредством шестерни 6 приводится во вращение карусель, вращающаяся вокруг трубчатой оси 16, жестко прикрепленной к станине автомата 7. Остальные две понижающие передачи 5 обеспечивают обороты для вала дискового кулачка 9, сообщающего возвратно-поступательное движение раме наружных горелок.

Для вращения патронов 8 имеется отдельный электродвигатель 11, который с помощью муфты 12 соединен с червячной передачей 13 привода патронов. На выходном валу червячной передачи имеется шестерня 17, которая через промежуточные шестерни 18 вращает валики 19 для привода патронов. Как верхний, так и нижний патроны вращаются одним и тем же валом с помощью шестерен, что обеспечивает синхронность вращения патронов. Патроны предназначены для надежного зажима стеклянных трубок без их повреждения. Патроны автоматически в необходимых случаях открываются и, захватывая прочно стеклянные трубки, закрываются.

Система газовых горелок состоит из внутренних и наружных горелок. Внутренние горелки перемещаются непрерывно, одновременно с вращением карусели, в то время как наружные горелки, установленные на раме, совершают возвратно-поступательное движение и вместе с внутренними горелками служат для нагревания стеклянных трубок.

Внутренние горелки обеспечивают температуру, необходимую для

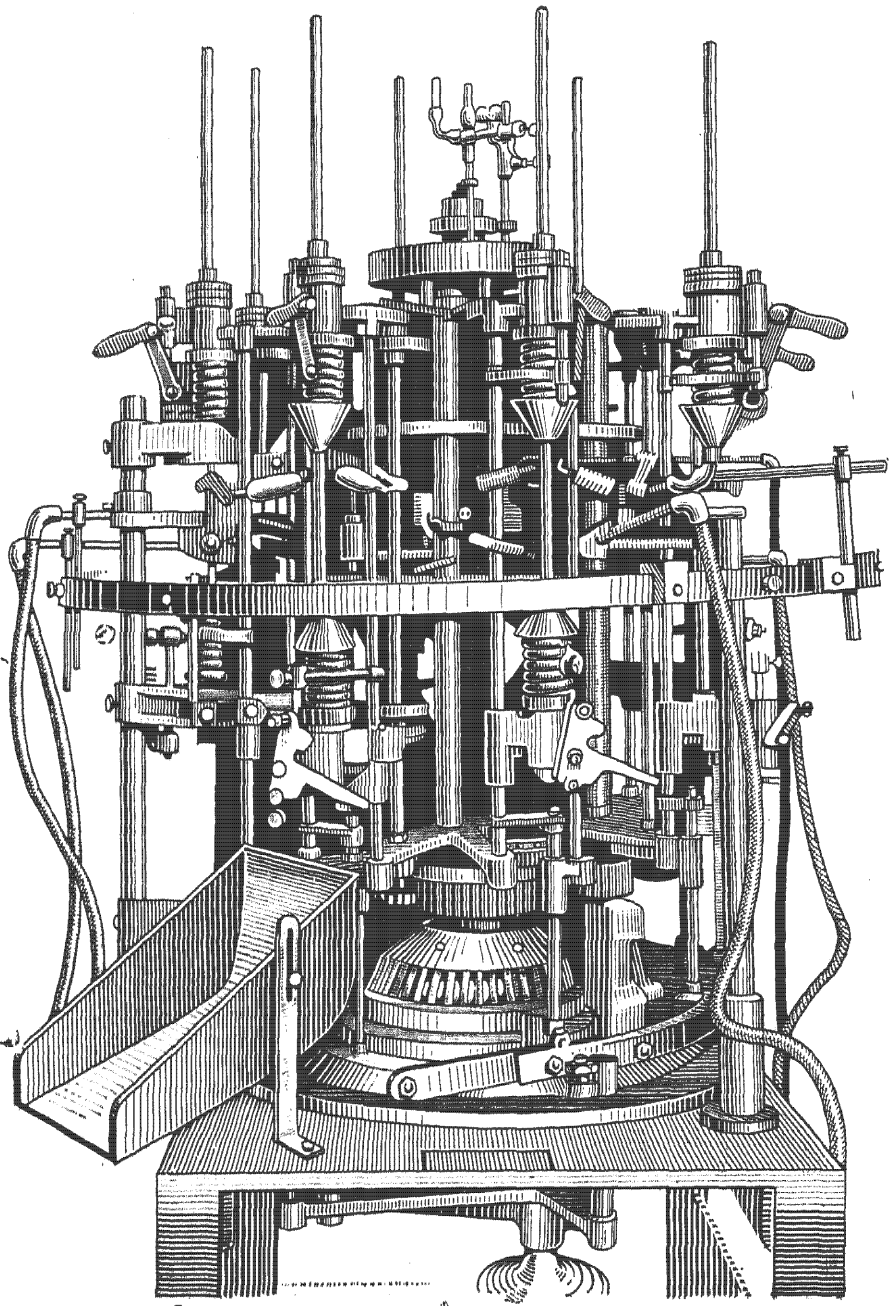


Рис. 226. Карусельный автомат «Амберг» для изготовления ампул (внешний вид).

размягчения стекла, и работают лишь первый этап рабочего цикла. Работой внутренних горелок управляет центральный золотник 14. Необходимый состав газовой смеси для горелок автомата обеспечивается смесительными клапанами. Регулировкой смесительных клапанов газа, воздуха и кислорода можно изменять состав смеси.

Конструкция автомата позволяет изготавливать одинарные ампулы, двойные ампулы и ампулы сложной конфигурации.

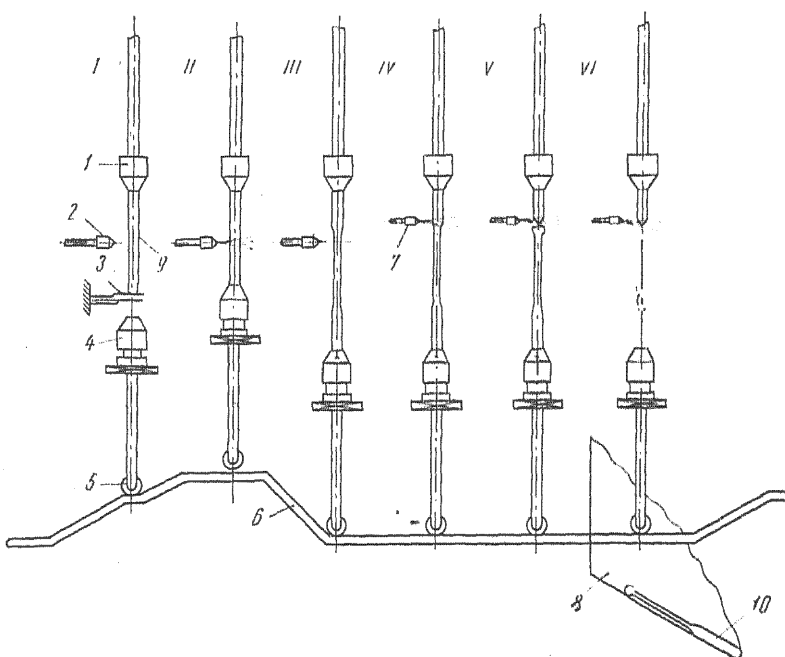


Рис. 227. Схема работы автомата «Амберг». Объяснение в тексте.

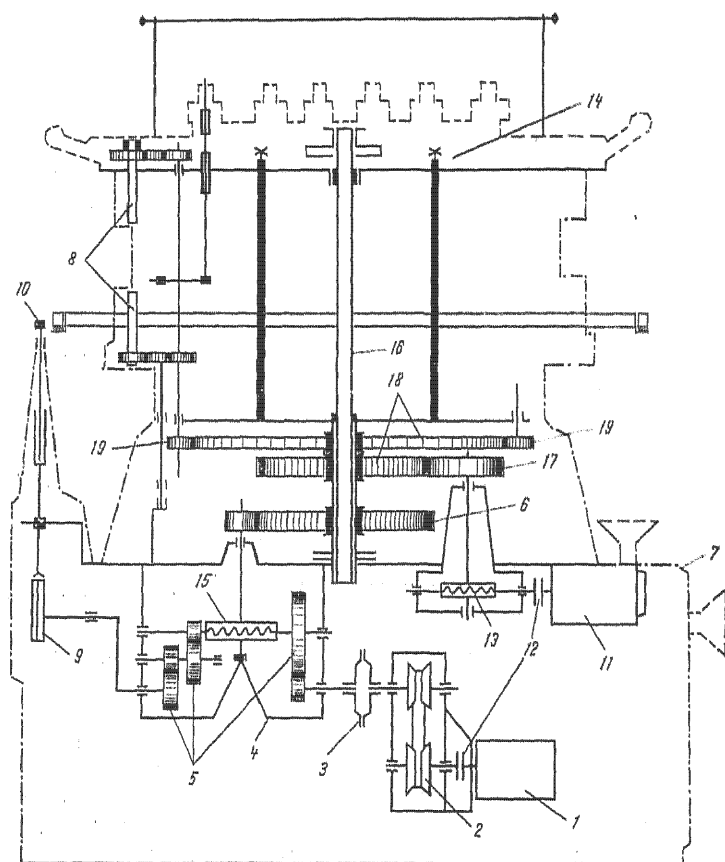


Рис. 228. Кинематическая схема 16-шпиндельного автомата модели 0-7. Объяснение в тексте.

Процесс заполнения ампул лекарством — ампулирование — складывается из следующих последовательно протекающих операций: вскрытия ампул (резка капилляров), набора ампул в кассеты, мойки и сушки ампул, наполнения, запайки, стерилизации, бракеража, этикетирования, упаковки и заключительного анализа.

### Вскрытие ампул

Процесс вскрытия ампул состоит из двух операций: нанесения режущим инструментом риски на наружной поверхности капилляра и облома его по месту надреза. Надрез производится при помощи алмазных либо карборундовых ( $\text{SiC}$ ) дисков или брусков. Алмазные диски имеют большую абразивную способность, чем карборундовые. Иногда используются стальные дисковые ножи.

Для резки капилляров применяют автоматы, один из которых, предложенный П. И. Резепиным, изображен на рис. 229. Он работает следующим образом. Кассету с ампулами вставляют в бункер 1. Ампулы поступают в отверстие вращающегося наборного барабана 2, который подводит каждую ампулу к бруску для подрезки капилляров 3. В этот момент вращающийся в обратном направлении барабана зубчатый резиновый диск 4 придает ампуле вращательное движение и брусок наносит на капилляр ровный штрих. После этого капилляр обламывается обламывателем 5 и вскрытая ампула по лотку 6 поступает в приемник. За 8 ч автомат обрезает до 100 000 мелкоемных ампул.

### Набор ампул в кассеты

Вскрытые ампулы набирают в кассеты, изготавливаемые из алюминиевого сплава. Это диски, в которых просверлены отверстия для ампул. По периметру диска имеется обод, который удерживает крайний ряд ампул в вертикальном положении. Число отверстий в кассетах для ампул емкостью 5, 10, 20 мл колеблется от 300 до 500 отверстий, для ампул емкостью 1—2 мл — составляет 1000 отверстий.

Крупноемкие ампулы в кассеты набираются вручную. Набор мелкоемных ампул производится на машине Резепина (рис. 230). Машина приводится в движение электродвигателем мощностью 0,25 кВт с числом оборотов 1440 в минуту. На каретке 2 расположен бункер 3, перемежающийся по направляющим вала. В бункер загружают ампулы после резки капилляров. Гребенка 4 представляет собой планку с пазами для ампул, свободно вращающуюся на двух осях. Ампулы из бункера 3 заполняют

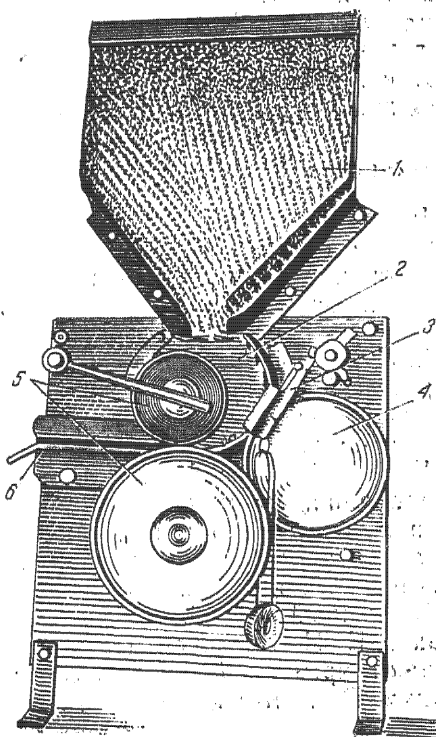


Рис. 229. Автомат Резепина для отрезки капилляров. Объяснение в тексте.

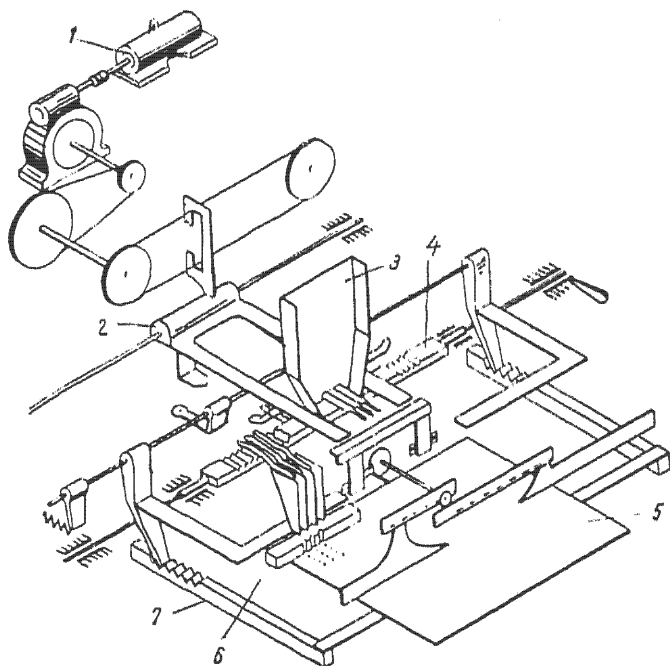


Рис. 230. Схема машины для набора ампул в кассеты. Описание в тексте.

пазы гребенки 4. При повороте гребенки ампулы принимают вертикальное положение и капиллярами вниз попадают в гнезда направляющей планки 6, а затем в гнездо кассеты 5. Одновременно заполняется весь ряд кассеты. Салазки с укрепленной на них кассетой перемещаются на один ряд. Паза гребенки вновь заполняются ампулами, и цикл повторяется. После наполнения кассеты ампулами машину останавливают с помощью контактного выключателя на станине машины. Производительность машины до 20 000 ампул в час.

### Промывка и сушка ампул

Промывка ампул является одной из самых ответственных стадий ампульного производства. Она складывается из наружной и внутренней мойки. Для наружной мойки кассеты с ампулами помещают в ванну на подставку и душируют горячей (50—60 °С) водопроводной водой.

Способов внутренней промывки известно много. Ниже описываются шприцевой, вакуумный, вибрационный, термический, ультразвуковой и пароконденсационный способы, нашедшие применение на отечественных заводах.

**Шприцевой способ.** Для промывки крупноемких ампул не потерял своего значения шприцевой аппарат, предложенный И. Г. Кутателадзе, в котором ампулы надевают на полые иглы. Через эти иглы последовательно пропускают под давлением горячую, затем дистиллированную воду и под конец пар.

**Вакуумный способ.** На рис. 231 показаны конструкции Б. П. Костырева и Е. И. Костиной. На кювету 1 помещают кассету 7. Затем закрывают крышку 4 и из герметически закрытого аппарата отсасывают воздух. При этом кювета заполняется требуемым количеством дистил-



лированной воды и одновременно в аппарате и ампулах создается разрежение. После достижения необходимой глубины вакуума (500—600 мм рт. ст.), определяемой по манометру, открывают воздушный кран 3 с фильтром для воздуха, и в аппарат под атмосферным давлением поступает воздух. При этом вода быстро наполняет ампулы. Затем кассету с заполненными водой ампулами вынимают из аппарата и переносят в другой аппарат с пустой кюветой, из которого отсасывают воздух. В результате разрежения вода вытекает из ампул. Эти операции (наполнения и опорожнения ампул) проводят несколько раз.

Описанная конструкция вакуум-мочного аппарата довольно скоро перестала удовлетворять запросы крупного фармацевтического производства<sup>1</sup>. Первым усовершенствованием явилась конструкция, которая позволяла проводить операции наполнения и выливания в одном и том же аппарате.

В настоящее время в ампульных цехах применяются полуавтоматы с программой управления процесса мойки во времени. Один из таких полуавтоматов, предложенный М. А. Селецким, изображен на рис. 232. Полуавтомат имеет турбовакуум-мочный аппарат 1, резервуар которого, изготовленный из нержавеющей стали, шарнирно соединен с откидной крышкой 12. Крышка имеет горловину, на фланце которой вставлена решетка с лежащим на ней воздушным матерчатым фильтром 13. Горловина закрыта съемной крышкой фильтра, на которой установлен воздушный клапан 10 для мгновенного ввода атмосферного воздуха в резервуар полуавтомата.

Снизу к днищу котла приварен сливной патрубок, имеющий сливной клапан 14. Клапан прижимается к торцу патрубка под действием противовеса. С помощью фланца к котлу аппарата присоединена отсосная емкость, представляющая собой сварной цилиндрический резервуар 3, несущий патрубок для присоединения к вакуумной линии. К днищу емкости 3 приварен патрубок, несущий обратный клапан 4.

При помощи тяг к крышке 12 аппарата шарнирно присоединяется приспособление 11, представляющее собой цилиндр, внутри которого размещен шток с двумя резиновыми манжетами на нем. На крышках цилиндра имеются сальниковые устройства, которые служат направляющими для штока. Сжатый воздух через штуцер 15 поступает в одну или другую полость цилиндра, крышка вакуум-аппарата автоматически открывается или закрывается в соответствии с командами регулятора цикличности процесса, представляющего собой электропневматический прибор 5 КЭП-12У. Регулятор состоит из электромотора с редуктором. Через цилиндрический редуктор вращение передается барабану, на котором в пазах укреплены «пальцы». Путем перемещения «пальцев» по окружности барабана достигается регулировка длительности различных операций. При вращении барабана «пальцы» воздействуют на защелки путевых выключателей, а те — в свою очередь воздействуют на пневматические золотники 18. Работа пневматического золотника обусловлена передвижением поршня под воздействием сжатого воздуха. Исполнительными механизмами служат мембранные клапаны, которые состоят из двух узлов — импульсной головки и запорной части клапана.

Котел аппарата снабжен тремя штуцерами для подвода горячей воды, дистиллированной воды и вакуума. Горячая и дистиллированная вода по трубам поступает в котел через фильтры 2. Создание определенного вакуума 16 в котле регулируют ограничителем вакуума 17, который настраивают на определенное проходное отверстие.

<sup>1</sup> Эта конструкция остается удобной для фармацевтических фабрик, где производство ампулированных растворов имеет меньшие размеры.

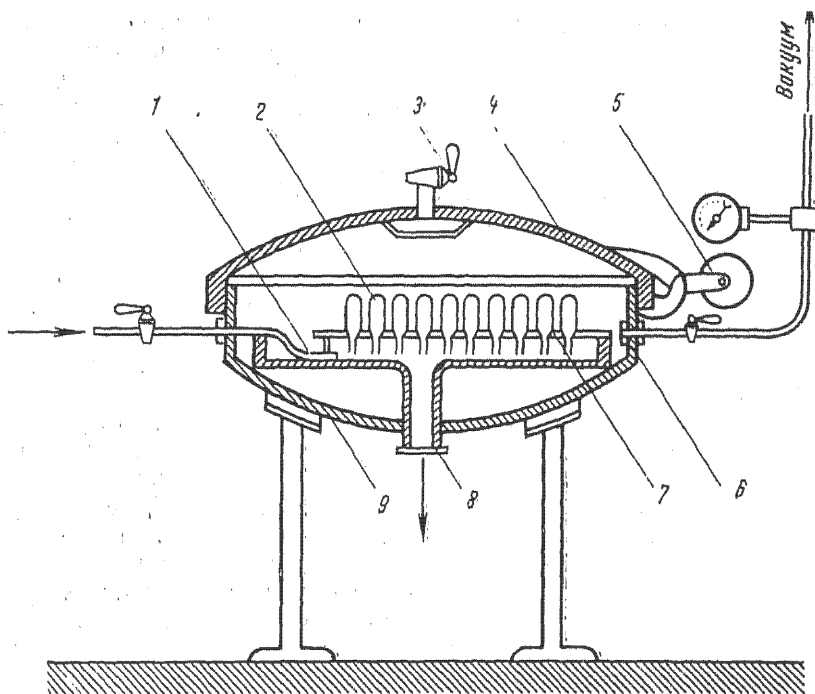


Рис. 231. Схема вакуум-аппарата для мойки ампул. Объяснение в тексте.

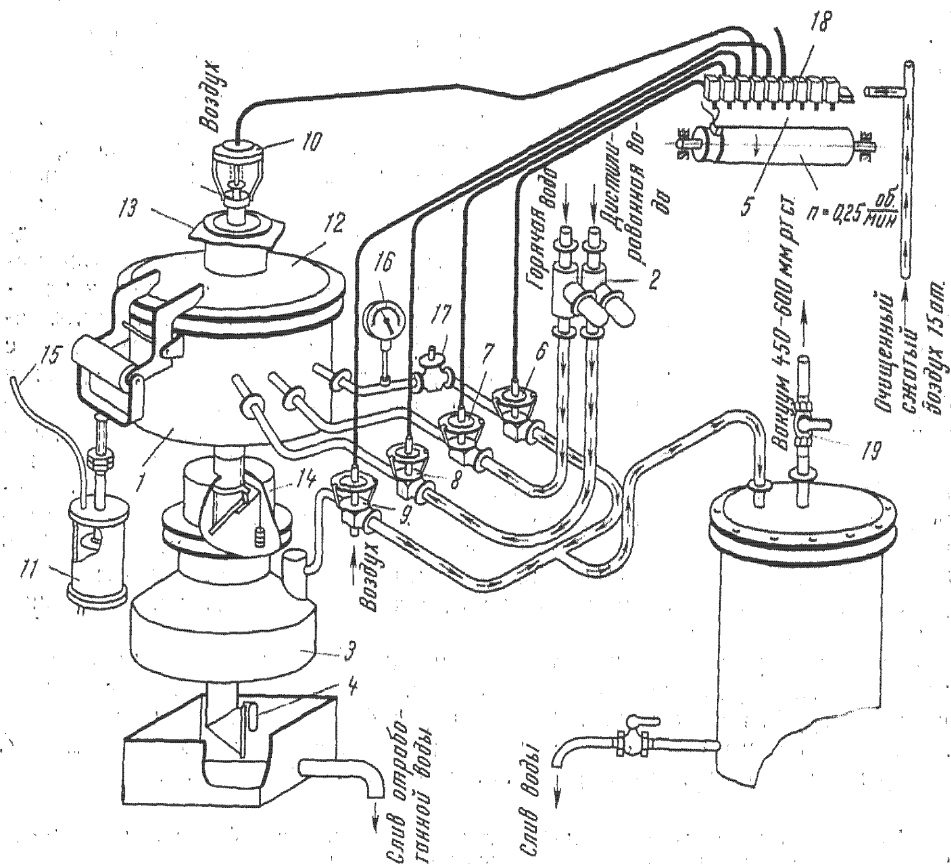


Рис. 232. Схема полуавтомата для мойки ампул с программой управления по времени. Объяснение в тексте.

Работа полуавтомата протекает следующим образом. В резервуар 1 устанавливают кассету с ампулами капиллярами вниз. Включают электропневматический прибор 5, который начинает давать импульсы. Первый импульс подается к устройству для автоматического привода крышки 11; крышка закрывается, обеспечивая герметичность резервуара. Через некоторое время подается пневматический импульс на пневматический клапан 6, подводящий вакуум в резервуар через ограничитель вакуума 17, который настраивается на определенное проходное отверстие, обеспечивающее требуемый вакуум. Под действием вакуума сливной клапан 14 закрывается и из резервуара и ампул удаляется загрязненный механическими примесями воздух. Затем автоматически открывается клапан 7, подводящий горячую воду в аппарат через фильтр 2. При открытом пневматическом клапане 6 происходит заполнение аппарата водой. По истечении определенного времени клапаны 6 и 7 автоматически закрываются; одновременно срабатывает воздушный клапан 10 и происходит мгновенное падение вакуума до атмосферного давления. Под действием этого перепада давления вода впрыскивается в ампулы, и в результате турбулентного движения жидкости они промываются. Через некоторое время воздушный клапан 10 автоматически закрывается. Одновременно срабатывает трехходовой пневматический клапан 9, перекрывая доступ атмосферного воздуха и открывая линию вакуума в резервуар 3.

Под действием вакуума закрывается обратный клапан 4, открывается сливной клапан 14 и происходит интенсивное удаление воды из резервуара и ампул в отсосную емкость 8. Затем трехходовой пневматический клапан 9 прекращает доступ вакуума и соединяет резервуар 3 с атмосферой. Под действием столба воды открывается обратный клапан 4 и происходит слив отработанной воды. Одновременно начинается второй цикл промывки ампул. Таких циклов семь: шесть раз водой температуры 70—80 °С и один раз дистиллированной водой (через клапан 8).

После окончания всех циклов электропневматический прибор дает импульс в приспособление для автоматического привода крышки. Под действием сжатого воздуха на поршень крышка аппарата открывается.

Одновременно включается световой сигнал, свидетельствующий об окончании мойки.

**Вибрационный способ.** Большую часть механических загрязнений, прилипших к поверхности ампул составляют частицы стекла. Ф. А. Колев и др. (1971) с целью удаления последних из растворов использовал принцип осаждения взвешенных в жидкости частиц по закону Стокса и разработал способ удаления загрязнений из ампул, заключающийся в следующем. Ампулы с водой устанавливают капиллярами вниз на подставку, жестко соединенную с вибратором; при этом концы капилляров погружены в жидкость. Затем ампулы подвергают вибрации, в результате чего взвешенные в растворе частицы осаждаются в зону капилляров и покидают ампулы. Во время вибрации ампул на границе концов капилляров с жидкостью возникает «волновой барьер», препятствующий попаданию загрязнений из жидкости в ампулы. При этом объем жидкости в ампулах остается неизменным. Вибраторы применяют с частотой 50—100 Гц и амплитудой до 1 см.

Совмещение вибрации ампул с моментом удаления из них воды при промывке в вакуум-аппарате позволяет в 2 раза сократить число циклов. То обстоятельство, что при вибрации ампул объем жидкости в них остается неизменным, дает возможность таким путем освобождать от примесей частицы стекла непосредственно растворы лекарственных веществ в момент вакуумного заполнения ими ампул. Исследования показали, что частицы стекла размером 30—100 мкм были на 98% уда-

лены путем вибрации из раствора в ампулах емкостью 5 мл в течение 3 мин.

**Термический способ.** Предложен В. Я. Тихомировой и Ф. А. Коневым (1970). Сущность его заключается в следующем. Ампулы, заполненные дистиллированной водой, помещают капиллярами вниз в зону нагрева, температура которой превышает температуру кипения воды. При этом тепловой поток, передающийся от стенки ампул к жидкости, вызывает конвективные токи, движение жидкости усиливается и становится интенсивным при кипении. Механические частицы отслаиваются от стенок и вместе с жидкостью удаляются из ампул за счет создавшегося в них избыточного давления пара над жидкостью. Скорость удаления воды из ампул зависит в основном от двух факторов — исходной температуры воды и температуры в зоне нагрева. При температуре исходной воды 60—80 °С и при температуре в зоне нагрева 300—400 °С скорость разовой промывки не превышает 5 мин.

**Ультразвуковой способ** (Г. Г. Столярова, Ф. А. Конев и др., 1972). Ампулы в кассетах заполняют дистиллированной водой вакуумным путем и устанавливают капиллярами вниз над магнитострикционными преобразователями, смонтированными в дно вакуум-мочного полуавтомата. Расстояние капилляров, погруженных в воду, от излучателей 10 мм. Оптимальные параметры: температура воды 40—60 °С, заполнение ампул на  $\frac{2}{3}$  их объема, двукратное озвучивание (20 и 10 с). Качество и скорость промывки повышается, если полуавтомату придать устройство для пневматического подъема кассеты с ампулами. В этом случае удаление воды из ампул происходит при работающих магнитострикторах с одновременным подъемом кассеты с ампулами над уровнем воды.

**Контактно-ультразвуковой способ** (Столярова Г. Г. и др., 1971). Экспериментально доказана эффективность промывки ампул путем прямого контакта пульки с магнитострикционным преобразователем. Это конструктивно удобно только для крупномехких ампул (от 20 мл и более).

**Пароконденсационный способ.** Предложен Ф. А. Коневым (1972). Воздух в ампуле замещается паром (I стадия), капилляр ампулы погружается в жидкость. В это время пулька ампулы охлаждается, пар конденсируется, в ампуле создается вакуум и она заполняется жидкостью (II стадия). Затем нагревается пулька ампулы. Внутри последней образуется пар, вытесняющий из ампулы жидкость (III стадия). Ампула остается заполненной паром и готова к повторению процесса. В данном случае ампула является поверхностным конденсатором, в котором теплообмен между паром и охлаждающим агентом происходит через разделяющую их стенку стекла.

Скорость заполнения ампул водой пароконденсационным способом колеблется от десятых долей секунды до нескольких секунд. Длительность выдавливания воды из ампул под влиянием образовавшегося внутри их пара колеблется в пределах 0,1—30 с.

Промытые тем или иным способом ампулы после проверки их чистоты высушивают в сушильных шкафах горячим воздухом при температуре 120—130 °С в течение 15—20 мин. При необходимости их стерилизации (в случае ампулирования в асептических условиях) температуру в шкафах повышают до 160—170 °С и увеличивают экспозицию до 1 ч.

Сушильный шкаф устанавливают в стене между отделениями мойки и наполнения ампул. Они открываются с обеих сторон: для загрузки и выгрузки кассет с ампулами. После сушки и стерилизации ампулы охлаждают в тех же шкафах стерильным или фильтрованным воздухом.

## Приготовление растворов для ампулирования

### Растворение

Растворение лекарственных веществ проводят в специальных помещениях, покрашенных масляной краской и периодически облучаемых бактерицидными лампами.

Для растворения используют фарфоровые, эмалированные или стеклянные реакторы и баки. Материал сосуда не должен влиять на приготовляемый раствор или загрязнять его. Перед работой реакторы тщательно моют и ополаскивают дистиллированной водой. Для каждого приготовляемого раствора применяют отдельные реакторы с паровым обогревом. Перемешивание проводят мешалками различного типа. Барботеры с этой целью не используют, так как воздух может оказывать вредное воздействие на отдельные ингредиенты раствора и, кроме того, вносить микрофлору в раствор. При приготовлении растворов с веществами, легко окисляющимися кислородом воздуха, растворение ведут в атмосфере углекислого газа или азота.

### Фильтрация растворов

Дисперсные системы (растворы лекарственных веществ, дистиллированная вода, воздух) до фильтрации содержат значительное количество механических частиц размером от десятых долей до нескольких сотен микрометров. Фильтраты инъекционных растворов не должны содержать видимых невооруженным глазом частиц, т. е. частиц размером 10 мкм и более. Исходя из этого, эффективность фильтров следует считать достаточной, если они задерживают частицы порядка 10 мкм. Однако представляется целесообразным довести эффективность фильтров до 5 мкм, т. е. инъекционные растворы не должны содержать частиц размером больше диаметра форменных элементов крови (5—9 мкм). Степень очистки дисперсных систем наряду с другими факторами обуславливается способностью взвешенных частиц «прилипать» к фильтрующему слою. При этом частицы задерживаются в том случае, если силы их адгезии к фильтрующему материалу больше сил отрыва, возникающих при гидродинамическом воздействии потока.

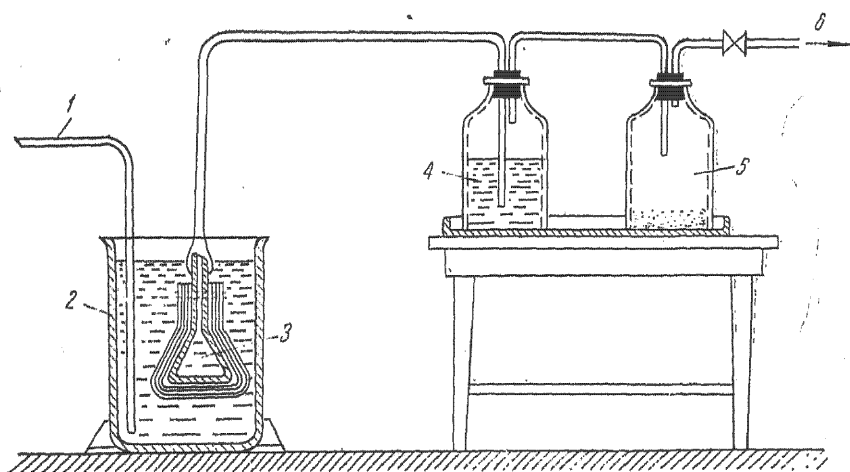


Рис. 233. Схема фильтрации растворов при помощи фильтра-грибка.  
1 — трубопровод; 2 — бак; 3 — грибок; 4 — бутылка; 5 — ловушка; 6 — вакуум-линия.

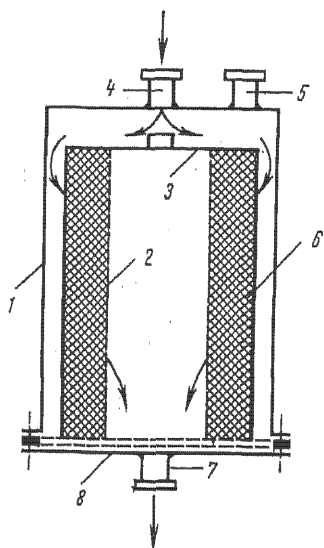


Рис. 234. Схема фильтра НИХФИ для фильтрации. Объяснение в тексте.

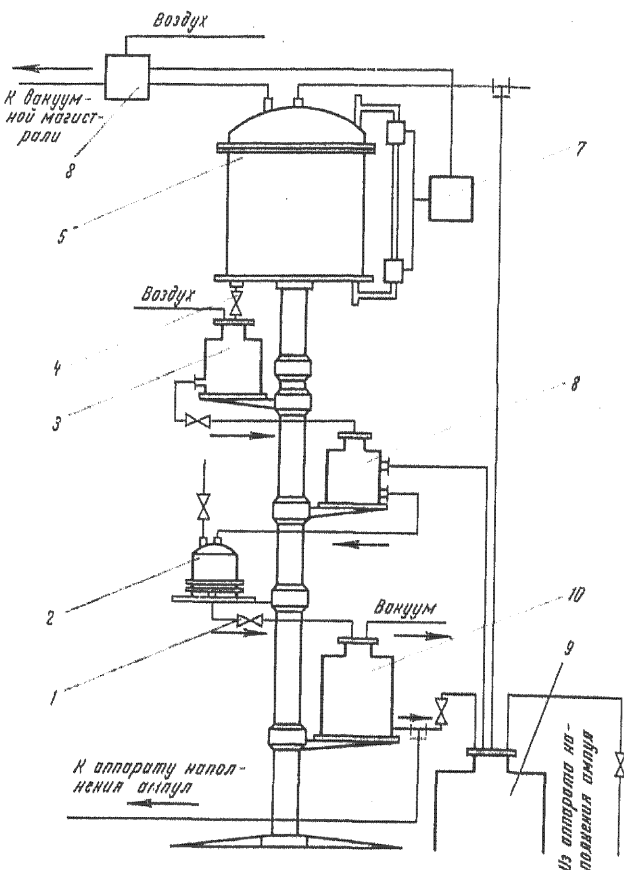


Рис. 235. Схема установки для фильтрации жидкостей через фильтр ХНИХФИ. Объяснение в тексте.

**Фильтрующие материалы.** В качестве фильтрующих материалов используют марлю, бязь, бельтинг, фильтровальную бумагу, капрон, стеклянную ткань, уголь. Выбор фильтрующего материала зависит от фильтруемого раствора и типа материала. Из хлопчатобумажных материалов лучше всего очищены от пектиновых и жирных веществ вата и марля. Марлю используют чаще, так как ее волокна распределены более равномерно и лучше сцеплены между собой. Кроме того, она более удобна в применении, чем вата. Марлевые фильтры легко очищаются промывкой от органических и минеральных примесей, обладают большой пропускной способностью и почти не дают механических загрязнений (брака 1—3% вместо 20—30% при использовании других фильтрующих материалов). Применяют также ткани из синтетического волокна — капрон, нейлон и др., отличающиеся высокой устойчивостью и большой чистотой. Стеклянная ткань по фильтрующей способности несколько уступает обычным хлопчатобумажным тканям, но очень мало загрязняется и легко отмывается от загрязнений при промывке водой.

**Фильтры.** Одним из простейших фильтров, применяемых для фильтрации небольших количеств инъекционных растворов, является фильтр-«грибок», принцип работы которого ясен из рис. 233. Нутч-фильтры также широко используют при фильтрации больших количеств инъекционных растворов. В случае применения друк-фильтра воздух после компрессора пропускают через специальный фильтр.

Большое распространение получил фильтр ХНИХФИ (рис. 234), предложенный Ф. А. Коневым и Д. Г. Колесниковым. Он состоит из

корпуса 1 и перфорированной трубы 2, на которую между ограничителями 3 и 8 плотно и ровно наматывают марлю («ровница») 6. Через патрубок 5 удаляют воздух. Фильтруемая жидкость поступает в патрубок 4, через слой фильтрующего материала и отверстия в перфорированной трубке проходит внутрь нее и удаляется через патрубок 7. Корпус фильтра может быть изготовлен из винипласта, органического стекла, нержавеющей стали и других материалов.

Зарядку фильтра производят с таким расчетом, чтобы толщина слоя марли равнялась 3—4 см, а плотность—0,3 г/см<sup>3</sup>. По окончании намотки марли на перфорированную трубу ее вставляют в корпус фильтра и закрепляют. Фильтр устанавливают на специальной подставке в вертикальном положении и присоединяют к нему трубопроводы, подающие жидкость и отводящие фильтрат. Фильтрацию осуществляют с помощью установки, автоматически обеспечивающей постоянное давление на фильтр (рис. 235). Подлежащая фильтрации жидкость из емкости 9 при помощи вакуума подается в напорный бак 5, откуда самотеком через промежуточную емкость 3 и емкость постоянного уровня 8 поступает на фильтр 2. Фильтрат собирается в сборнике 10, откуда поступает непосредственно в аппарат для наполнения ампул. Установка снабжена автоматическим регулятором 7, трехходовым клапаном 6 и обратным клапаном 4. Скорость фильтрации регулируется клапаном 1. При значительном сопротивлении фильтров к сборнику фильтра 10 подключают вакуум, постоянство которого следует систематически регулировать. Данная схема исключает возникновение гидравлических ударов при работе фильтра. Она позволяет при транспортировке суспензии в напорные баки удалить из нее часть растворенных газов, вследствие чего устраняется возникновение фильтрационного эффекта. В связи с этим при работе фильтра ХНИХФИ брак фильтрата по механическим загрязнениям значительно ниже, чем при работе друк- и вакуум-фильтров. Давление фильтрации около 1 м вод. ст.; объемная скорость фильтрации при этом 2—3 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>. Основным условием нормальной работы фильтра является сохранение постоянного уровня в емкости 8. При этом конец трубопровода, подающего жидкость из бака 3 в фильтр, должен касаться уровня жидкости в емкости 8. Это исключает образование пузырьков воздуха в емкости 8 и последующее попадание их в фильтр.

Регенерация фильтрующего слоя, как правило, обусловливается уменьшением производительности фильтра. При этом качество фильтра не ухудшается. Регенерация осуществляется без перезарядки фильтрующего слоя, обратным током пара в течение 30 мин и затем дистиллированной водой. Фильтр промывают водой до полного ее осветления. Время регенерации 1—1½ ч. Затем приступают к фильтрации по обычной технологии.

Фильтры ХНИХФИ изготавливаются с разной фильтрующей поверхностью: от 280 (№ 1) до 3200 см<sup>2</sup> (№ 5).

#### Фильтрование воздуха

Необходимая чистота инъекционных растворов в значительной степени зависит от чистоты воздуха в помещениях ампульного цеха, особенно там, где происходит приготовление растворов, мойка и наполнение ампул. Фильтрация воздуха в ампульном цехе обычно осуществляется на рамных фильтрах, заряжаемых комбинированным слоем ткани ФПП-15-3 со стеклотканью ТСФ. Эти фильтры вместе с вентиляторами устанавливаются в чердачном утепленном помещении и работают без регенерации до 6 мес.

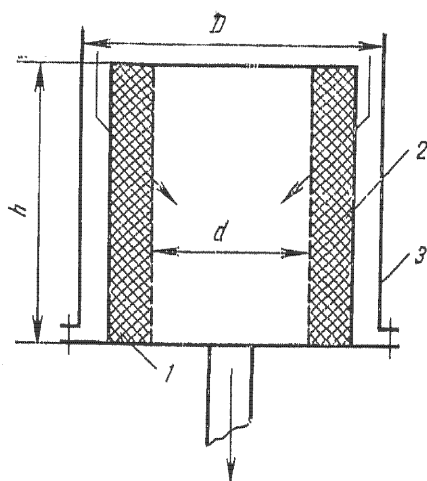


Рис. 236. Схема работы фильтров ВФ<sub>1</sub> и ВФ<sub>2</sub>. 1 — перфорированная трубка; 2 — фильтрующий слой; d — диаметр перфорированной трубы; h — высота фильтра; D — диаметр защитного экрана (3).

Воздух, подаваемый в вакуум-мочные и вакуум-наливочные аппараты, фильтруется через фильтр ХНИХФИ ВБ<sub>1</sub> (фильтр вакуумный 1), а в сборники фильтратов, растворов и приемники воды для инъекций — через фильтр ВБ<sub>2</sub> (фильтр вакуумный 2). Схематически эти фильтры изображены на рис. 236. Фильтрующий слой в этих фильтрах состоит из ткани ФПП-15-3 со стеклотканью ТСФ(б) или марли. У фильтра ВБ<sub>1</sub> фильтрующая поверхность равна 630—750 см<sup>2</sup>, что примерно в 3 раза больше, чем у ВБ<sub>2</sub>. Из бактериальных фильтров в заводском производстве наиболее распространен двухрамный фильтр Сальникова, в котором фильтруемый раствор под давлением проходит через специальные асбестовые пластинки. По эксплуатационным качествам фильтр Сальникова не уступает аналогичным равным фильтрам Зейтца.

### Наполнение ампул

Наполнение ампул может производиться двояким способом: 1) жидкость разливают в каждую ампулу отдельно (шприцевой способ); 2) жидкостью заполняют одновременно большое количество ампул (вакуумный, пароконденсационный способы).

**Шприцевой способ.** В свое время было предложено много приборов для наполнения ампул поодиночке, действующих по одному принципу. Инъекционную жидкость под давлением чистого профильтрованного воздуха из резервуара подают в бюретку, откуда отмеривают в ампулы. С этой целью на конец бюретки надевают полую иглу (от шприца), которую вводят в шейку ампулы. Преимуществом наполнения ампул поодиночке является то, что шейки их остаются чистыми и запаивание не представляет трудности даже при работе с такими жидкостями, как масла, эмульсии, растворы глюкозы и т. п. С целью повышения производительности шприцевого метода предложены некоторые автоматы, в которых после наполнения ампулы сразу запаиваются.

Одной из таких машин является автомат фирмы «Штрук». Работает она следующим образом. Ампулы после сушки подаются в питатель автомата, затем автоматически — на наполнение, осуществляемое одновременно 3 или 6 иглами (шприцами) из хромоникелевой стали, серебра, синтетических материалов. После заполнения ампулы подаются на запайку, осуществляемую методом оттяжки. Во время запайки ампулы вращаются. В качестве горючего газа применяется смесь светильного газа с кислородом. Запаянные ампулы собираются в приемный бункер.

**Вакуумный способ.** Ампулы заполняют в аппаратах, аналогичных применяемым при мойке, с той лишь разницей, что в этом случае определяют степень разрежения, благодаря чему в ампулы поступает требуемое количество жидкости. Для освобождения шеек от жидкости диски с ампулами переносят в герметически закрываемый шкаф открытыми шейками вверх и, подавая профильтрованный воздух, прого-



няют жидкость в корпус ампул. Вакуумный метод наполнения ампул высокопроизводителен, однако при ручном управлении не обеспечивает требуемой точности, что часто приводит к переливам и недоливам раствора в ампулы.

В связи с этим стали конструироваться полуавтоматы, обеспечивающие точность дозирования и глубины разрежения. Один из таких полуавтоматов конструкции М. А. Селецкого и В. А. Рывкина приведен на рис. 237. Дозировка раствора в нем производится автоматически электронным регулятором уровня и датчиком-электродом из нержавеющей стали. Вакуумный контактор регулирует глубину разрежения (в соответствии с емкостью ампул). Автоматическое управление процессом наполнения носит характер логических решений, т. е. осуществлений той или иной операции возможно лишь тогда, когда в определенный момент будут выполнены запрограммированные условия.

Полуавтомат работает следующим образом. В аппарат 1 устанавливают заранее вымытую кассету с ампулами капиллярами вниз. Затем крышку аппарата закрывают и нажатием пусковой кнопки включают полуавтомат в работу. При пуске полуавтомата открывается пневмомембранный клапан под действием сжатого воздуха, поступающего через электрический клапан, управление которого как и всех остальных пневмомембранных клапанов 2, осуществляется от логической схемы. Пневмомембранный клапан соединяет резервуар аппарата 1 с вакуумной линией для эвакуации воздуха из аппарата и ампул. При этом сливной клапан под действием вакуума закрывается. Клапан, подающий вакуум, открыт до тех пор, пока не сработает вакуумный датчик 3. По достижении разрежения, например 580 мм рт. ст. замыкаются контакты на вакуумном датчике 3, отрегулированные на определенную глубину разрежения. При этом клапан на вакуумной линии и клапан, подводящий к аппарату инъекционный раствор, закрываются. Раствор поступает в аппарат под разрежением, сохранившимся в аппарате от предварительного вакуумирования, до уровня, заданного электродом 6 датчика уровня. После того как достигнут заданный уро-

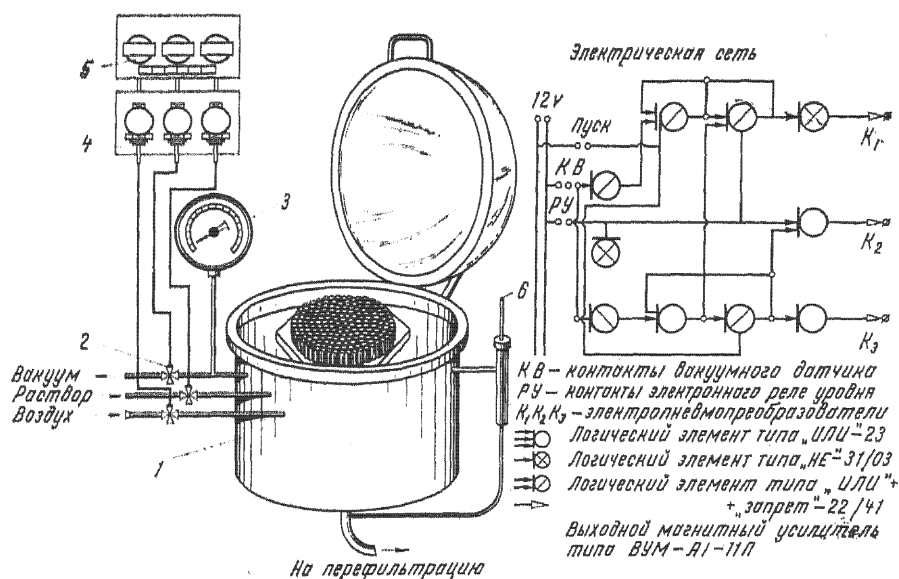


Рис. 237. Схема полуавтомата для наполнения ампул растворов. Объяснение в тексте.

вень, электрод замыкается раствором и через электронное устройство дает команду о закрытии клапана, подводящего раствор. При этом снова открывается клапан на вакуумной линии, доводящий до заданного вакуума, например 580 мм рт. ст., разрежение в аппарате рассчитанном на дозированное количество инъекционного раствора, поступающего в ампулы. При достижении указанного разрежения замыкается контакт на вакуумном датчике 3, закрывается клапан на вакуумной линии. Одновременно открывается клапан, соединяющий аппарат с атмосферой, и в воздух поступает в аппарат через фильтр. При этом ампулы наполняются раствором. При падении разрежения в аппарате до нуля зажигается лампочка, сигнализирующая об окончании работы полуавтомата.

При наполнении в ампулы наливается несколько большее количество жидкости, чем требуется по номиналу, иначе шприцем нельзя будет взять необходимую дозу. По ГФХ предусматриваются следующие нормы наполнения (табл. 28).

Таблица 28  
Нормы наполнения ампул

Объем номинальный, мл	Объем для наполнения, мл	
	невязкие жидкости	вязкие жидкости
1	1,1	1,15
2	2,15	2,25
5	5,3	5,5
10	10,5	10,7
20	20,6	20,9
50	51,0	51,5
Более 50	2%	3%

После наполнения капилляры ампул обмывают струей дистиллированной воды из специальных пульверизаторов или обрабатывают паром для того, чтобы смыть с капилляров пленку раствора, которая при запаивании высыхает и в случае обугливания может загрязнять содержимое ампулы.

#### Пароконденсационный способ

Ф. А. Коневым показана возможность применения пароконденсационного способа для заполнения ампул раствором. Принципиальная схема процесса заполнения заключается в следующем. После окончательной промывки пароконденсационным способом ампулы остаются заполненными паром, капилляр ампулы опускается в ячейку-дозатор, содержащий точный объем раствора для одной ампулы, корпус ампулы охлаждается (свободная конвекция воздуха) и она заполняется раствором. Определены оптимальные условия заполнения ампул раствором. Так, для ампул емкостью 1 мл такими условиями являются: выдержка ампул в зоне нагрева (300 °С) после выдавливания из них воды до 25 с, выдержка ампул вне зоны нагрева (25 °С) при свободной конвекции воздуха перед их заполнением раствором до 30 с, время заполнения ампул раствором до 3 с. Точность дозирования раствора в ампулы пароконденсационным способом находится в пределах точности шприцевого метода и для ампул, например, емкостью 1 мл составляет  $1,0 \pm 0,03$  мл.

## Запайка ампул

Запайка должна осуществляться настолько быстро, чтобы содержимое в ампуле не успело нагреться. Запайка ампул производится автоматически при помощи специальных аппаратов двумя способами — оплавлением и оттяжкой капилляра. По первому способу конец капилляра вводят в зону пламени с наивысшей температурой (конец голубого конуса), и ампула вращается до тех пор, пока не заплывится отверстие в капилляре. По второму способу нагревание производят не в конце, а в середине капилляра, оттягивая его конец до образования нити, которую затем перерезают пламенем и оплавляют. Запайка с оттяжкой обычно применяется на машинах для шприцевого наполнения.

Работа автоматов для запайки ампул основана на принципе движения ампул в гнездах вращающегося диска или транспортера, проходящего мимо горелок, которые запаивают капилляры ампул. Схема работы автомата системы Резепина изображена на рис. 238. Этот автомат состоит из бункера 1, куда насыпают ампулы 2. Они автоматически скатываются в карманы 3, укрепленные на ленте, приводимой в движение при помощи шкива 4 и электродвигателя 6. Посредством шкива 5 и резиновой ленты ампулы приводятся во вращательное движение. Концы капилляров, вращаясь, проходят над рядом горелок 10 и запаиваются. Газ по трубопроводу 8 и сжатый воздух 9 поступают сюда из карбюраторного отделения. Запаянные ампулы скатываются по лотку 7 в приемник.

## Стерилизация

После запайки ампулы осматривают и годные направляют на стерилизацию. Стерилизацию ампул с растворами веществ, устойчивых к нагреванию, проводят в автоклавах при температуре 110—120 °С. На крупных производствах нашел применение автоклав системы Крупина (рис. 239). Этот автоклав имеет две дверцы и устанавливается между двумя помещениями: из одного он загружается, а в другое выгружаются простерилизованные ампулы. Пар в автоклав поступает под давлением извне. Сначала автоклав прогревают паром, проходящим через змеевик, затем пар впускают непосредственно в корпус.

Растворы веществ, термически малоустойчивые, стерилизуют при 100 °С текучим паром или методом тиндализации. Растворы легко разлагающихся веществ готовят в стропах асептических условиях. В этом случае простерилизованные ампулы наполняют раствором, пропущенным через бактериальные фильтры. Растворы с некоторыми веществами готовят с добавлением консервантов.

После стерилизации еще горячие ампулы проверяют на герметичность опусканием их в подкрашенную метиленовым синим холодную воду. Когда ампулы остынут, давление в них снижается, и если в стенках имеются трещины, окрашенная вода проникает внутрь. Это позволяет легко отобрать негодные ампулы. Далее ампулы промывают горячей водой под душем. Что касается ампул, наполненных масляными растворами, то их вначале тщательно моют горячей мыльной водой, а затем горячей водой под душем.

В настоящее время на заводах проверку герметичности ампул совмещают со стерилизацией. Для этого после загрузки автоклава Крупина с ампулами камеру автоклава заполняют горячей водой, окрашенной метиленовым синим, и проводят стерилизацию. После выключения автоклава и его охлаждения отбирают ампулы с окрашенным содержимым, а хорошие — душируют.

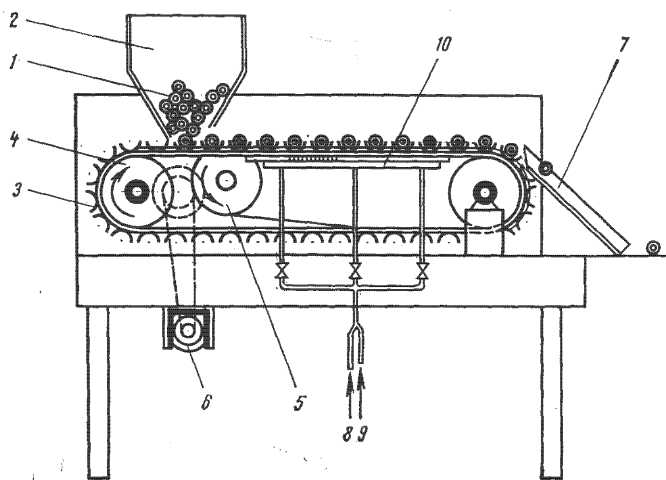


Рис. 238. Автомат Резепина для запайки ампул. Объяснение в тексте.

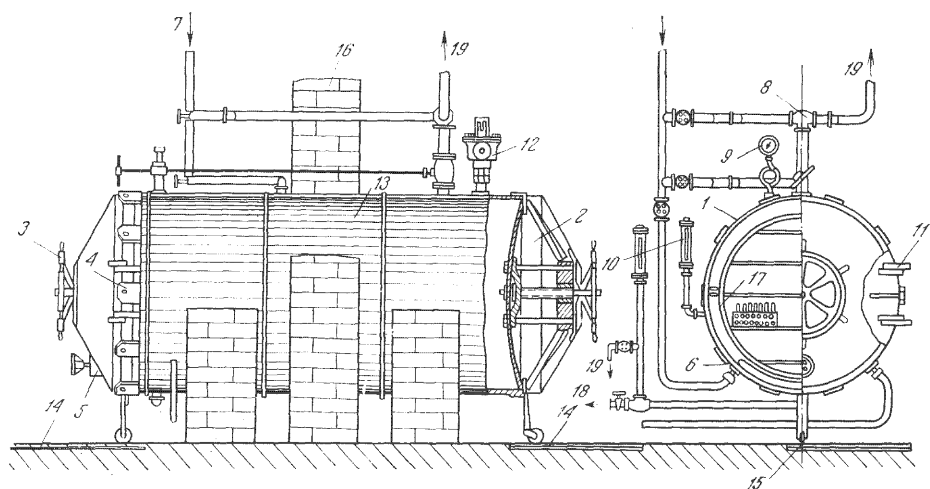


Рис. 239. Стерилизационная камера Крупина.

1 — корпус; 2 — крышка; 3 — штурвал; 4 — пазы; 5 — воздушный канал; 6 — змеевик; 7 — труба; 8 — эжектор; 9 — манометр; 10 — термометр; 11 — петля крышки; 12 — предохранительный клапан; 13 — теплоизоляция; 14 — рельсы для отвода материала; 15 — рельсы для отвода крышки; 16 — стена; 17 — материал; 18, 19 — трубы для выхода пара.

### Контроль качества чистоты растворов в ампулах

Вымытые ампулы вытирают мягкими полотенцами и направляют на бракераж. Бракераж проводят визуально в темной комнате с помощью щелевидного рефлектора, дающего луч от электролампы мощностью 40—60 Вт. Каждую ампулу просматривают в этом луче света на темном фоне. Ампулу несколько раз переворачивают; при этом в проходящем свете становятся заметны механические загрязнения. Осмотренные ампулы сразу помещают в лотки от этикетировочной машинки.

Визуальный осмотр ампул очень трудоемок, субъективен и зависит от многих факторов: остроты зрения контролера, времени осмотра, освещенности фона, яркостного контраста между объектом и фоном, количества одновременно осматриваемых ампул. Помимо того, пропуск механических включений возможен в связи с наличием в ампуле зон невидимости, обусловленных ее цилиндрической формой, а также за счет притупления внимания и общей усталости контролеров при монотонных смотровых операциях.

Поиски более совершенных методов контроля чистоты растворов в ампулах не прекращаются.

В. Д. Бойко (1972) предложил способ, при котором контролируемая ампула помещается в промежуточную жидкость и освещается узким плоскопараллельным пучком света. Этим способом устраняются зоны невидимости и повышается контраст видимости частиц на фоне окружающей их жидкости, что позволяет обнаруживать даже невооруженным глазом частички размером от единиц нескольких микрон. В установке конструкции Бойко (рис. 240) осветитель состоит из лампы накаливания 1, конденсорной линзы 2, регулируемой щелевой диафрагмы 3 и проекционного объектива 4. Исследуемая ампула 5 помещается в камеру с промежуточной жидкостью 6. Содержимое ампулы просматривается по слоям посредством вертикального перемещения ампулы относительно плоскости падающего светового потока. Раствор просматривается визуально с помощью приемной оптической системы 10 или фиксируется фотокамерой 8.

В случае большого количества мелких частиц ( $>1$  мкм), остается контролировать качество чистоты только по общему эффекту, производимому ими, — по мутности раствора.

В настоящее время контроль на механические частицы в ампулах проводится, согласно инструкции Министерства здравоохранения СССР с помощью солюдископа.

### Этикетировка и упаковка

Название и концентрацию раствора печатают непосредственно на ампулах. С этой целью применяют усовершенствованную машину Симховича (рис. 241). Проверенными ампулами заполняют открытый спереди лоток 1, который вставляют в держатель такой же формы, установленный над вращающимся питателем-барабаном с 8 гнездами для ампул 2. На дне гнезд имеются амортизаторы 3 (кусочки резины), предохраняющие ампулу. Из гнезд питателя ампулы попадают на вра-

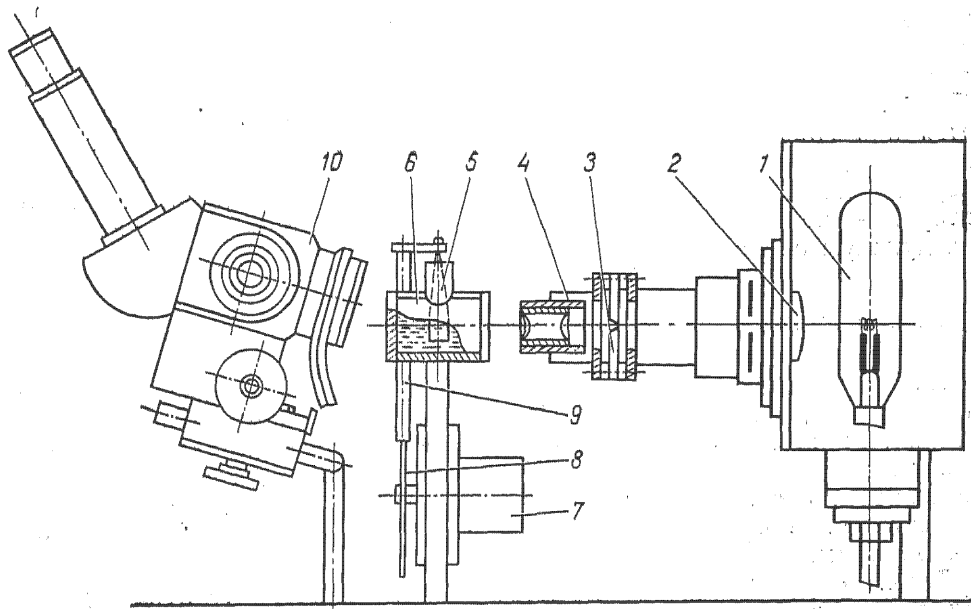


Рис. 240. Схема прибора Бойко для контроля прозрачности растворов в ампулах. Объяснение в тексте.

щающийся в обратном направлении основной барабан 4, на поверхности которого укреплено восемь пар роликов 7, соединенных друг с другом серьгой 5, упирающейся в пружину 6 со штоком 7. Ампула попадает в просвет между роликами; пружина выполняет роль амортизатора. Одновременно из красочницы 12 через краскопередающие ролики 11 на клише 9 подается краска. Клише делает отпечаток на покрытом желатином валике 10, который и печатает надпись на ампуле. Ампула с отпечатанной надписью поворачивается с помощью упора 14 и попадает на скат 13. Каждый лоток вмещает 1000 ампул. После их израсходования на место пустого вставляется новый (сменный), заполненный при бракераже лоток. Механизация подачи ампул, осуществленная М. Я. Кислиным, дала возможность резко увеличить число оборотов машины Симховича (с 12 до 30 в минуту) и тем самым повысить ее производительность с 25 000 до 70 000 ампул в смену.

Готовые ампулы упаковывают в коробки с гнездами для каждой ампулы. На коробки наклеивают этикетки с указанием препарата, количества и концентрации раствора, число ампул в коробке, серии препарата и номеров химического и бактериологического анализа.

Московским химико-фармацевтическим заводом № 1 предложен оригинальный автомат для укладки ампул емкостью 1 мл в 100-местные коробки. Автомат (рис. 242) состоит из печатной и укладочной машин, связанных между собой промежуточным бункером-наполнителем 18 и смонтированных на одной наклонной панели и столе. Барабан 2 забирает ампулы из бункера 1 и передает их на несущий барабан 9. Пружина 3 прижимает ампулу к клише 4, которое наносит на ампулу надпись быстросохнущей краской (краска вливается в ванну 8, забирается плавающим валиком 7, отжимается отжимным роликом 6 и через передающий валик 5 наносится на клише. Отпечатанная ампула поступает в промежуточный бункер-накопитель 18, из которого переносится к выталкивателю 16 циклично движущимся транспортером с гнездами 15. В момент остановки транспортера ампула выталкивается в сбрасывающий механизм по призmatической направляющей 17. В сбрасывающем механизме ампулы фиксируются капиллярами в сторону коробки 12 между неподвижной планкой 14 и призmatической подвижной планкой 13. Коробка 12 имеет две расположенные одна над другой решетки 11 с отверстиями по числу упаковываемых ампул. По направляющей циклично работающего транспортера 10 коробка подается под сбрасывающий механизм. В момент остановки коробки ампулы входят капиллярами в ее отверстие. После того как один ряд отверстий заполняется, коробка передвигается на следующий ряд, после второго — на третий и т. д. до заполнения, после чего поступает на следующую операцию.

### Регенерация растворов из забракованных ампул

Ампулы, забракованные на всех стадиях процесса ампулирования (наполнение, запайка, стерилизация, бракераж) на основании присутствия механических загрязнений собирают в отдельные лотки и передают на регенерацию. Последняя заключается в том, что из ампул отсасывается раствор, который после проверки и фильтрации вновь используется. В равной степени используются все ампулы с длинными капиллярами.

Таким образом, мы детально рассмотрели весь технологический цикл производства ампулированных растворов от поступления в цех дроба до коробок с готовыми к выпуску ампулами с лекарствами. Принципиальная схема этого цикла изображена на рис. 243.

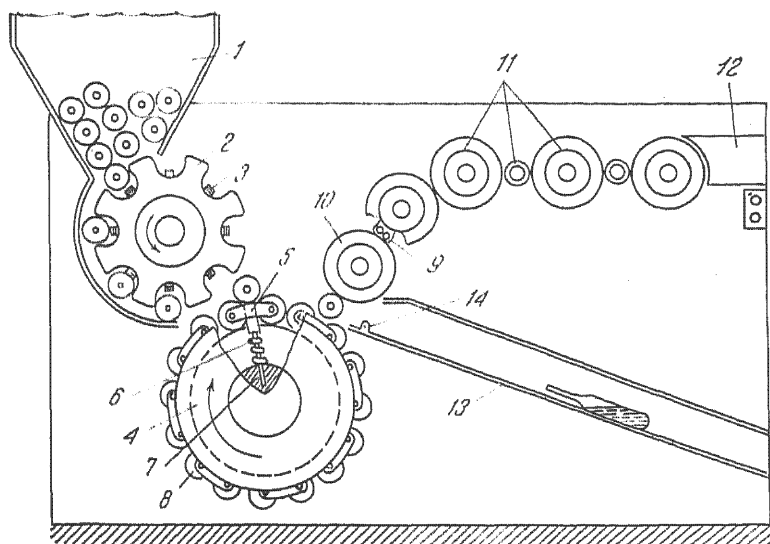


Рис. 241. Этикетировочная машина Симховича. Объяснение в тексте.

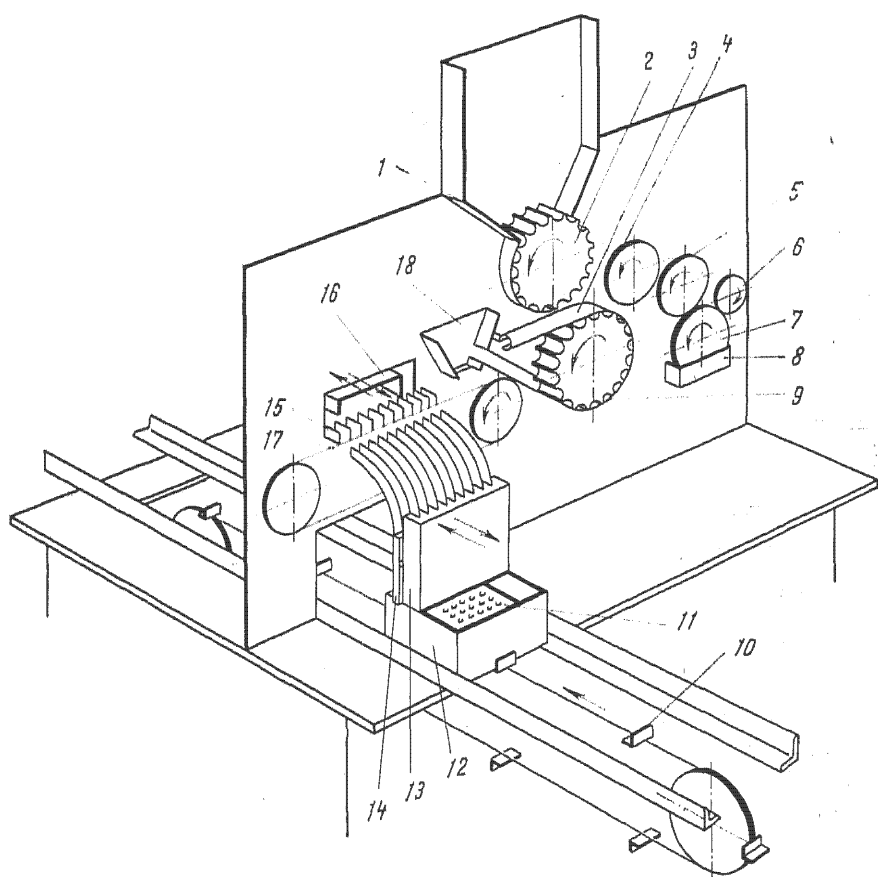


Рис. 242. Автомат для укладки ампул. Объяснение в тексте.

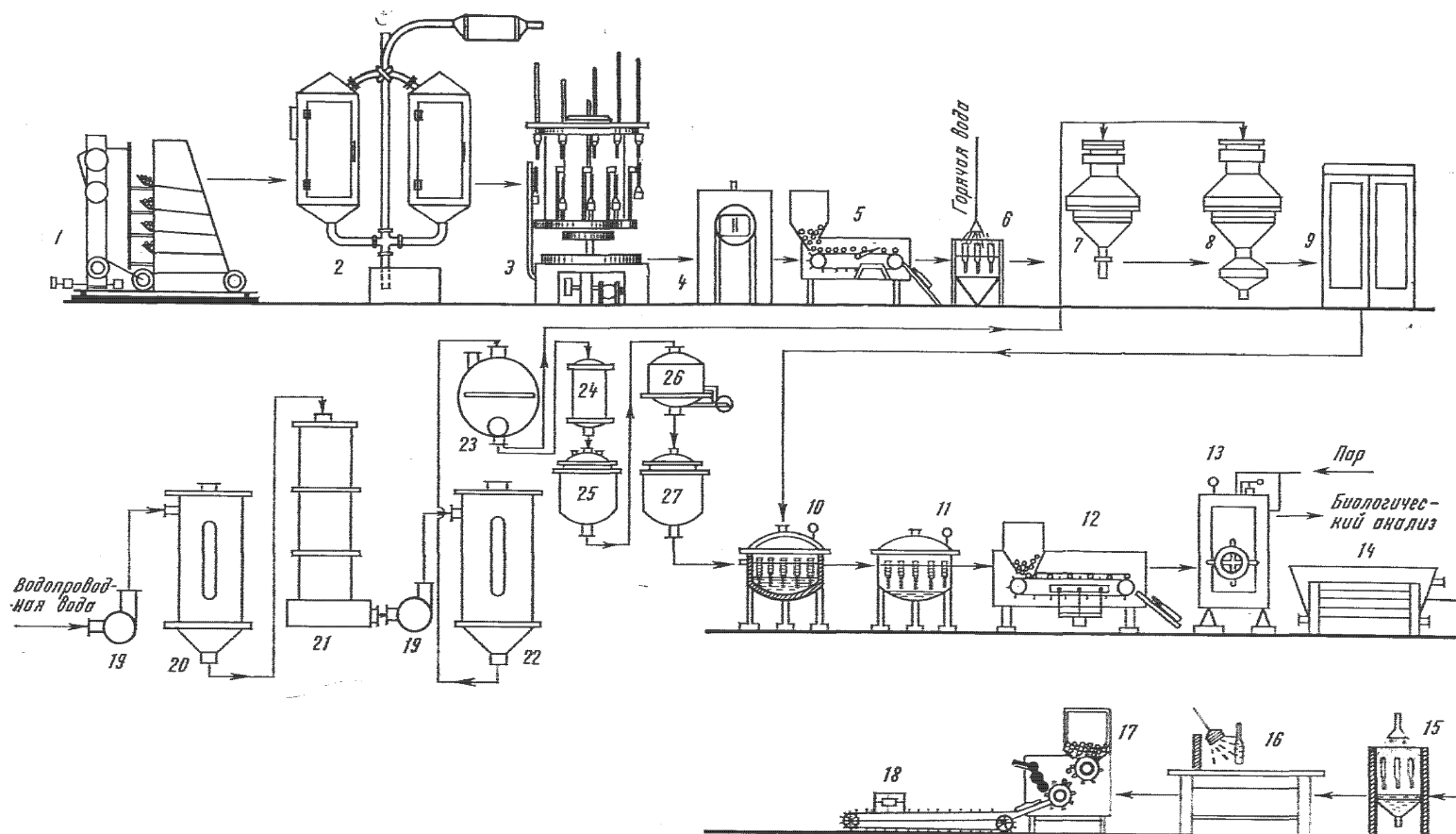


Рис. 243. Принципиальная схема ампулирования.

1 — калибровка дрота; 2 — моечно-сушильная камера для стеклодрота; 3 — ампульный полуавтомат; 4 — печь отжига ампул; 5 — автомат отрезки капилляров ампул; 6 — душирование ампул; 7 — установка для озвучивания ампул; 8 — вакуум-моечный полуавтомат; 9 — шкаф для сушки ампул; 10 — аппарат для наполнения ампул; 11 — аппарат продавливания раствора из капилляров ампул; 12 — автомат системы Резервина для запайки ампул; 13 — камера Круппина для стерилизации ампулированных растворов; 14 — ванна для проверки ампул на герметичность; 15 — душирование ампул; 16 — стол для просмотра ампул (визуальный анализ); 17 — автомат для печатания надписи на ампулах; 18 — упаковочная линия; 19 — насос для воды; 20 — колонка фильтрующая катионитная; 21 — башенный удалитель углекислоты; 22 — колонка фильтрующая анионитная; 23 — montage обессоленной воды; 24 — мерник для обессоленной воды; 25 — реактор для приготовления инъекционных растворов; 26 — друк-фильтр; 27 — сборник чистого инъекционного раствора.



## Бракераж ампулированных растворов

Бракераж ампулированной продукции проводится на основании образцов, отобранных по правилам, указанным в ГФК.

Отсутствие механических включений в ампулах проверяется по вышеописанным способам (см. с. 662).

Объем раствора в ампулах измеряют калиброванным шприцем или цилиндром при температуре раствора  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Емкость цилиндра или шприца должна не менее чем в 2 раза превышать измеряемый объем раствора. Цена деления шкалы измерительного прибора должна быть 0,1 мл при измерении объема раствора свыше 20 мл. Объем раствора, выбранного из ампулы шприцем, после вытеснения воздуха из иглы и ее заполнения или после выливания в цилиндр не должен отклоняться более чем на  $\pm 5\%$  объема заполнения, предписанного ГФХ. Количество ампул отбираемых для проверки объемов: для ампул емкостью 1 мл — 10 ампул, от 2 до 10 мл — по 5, от 20 до 50 мл — по 3, для более крупных ампул — 2 ампулы.

Количественное содержание лекарственных веществ, входящих в состав инъекционных растворов, определяют согласно указаниям соответствующих статей ГФХ или другой нормативно-технической документации. Отклонение концентраций лекарственного вещества в растворе не должно превышать  $\pm 3\%$  номинального, если в соответствующей статье ГФХ или другой НТД нет других требований.

Препараты, анализируемые биологическим методом, должны содержать активные ингредиенты в пределах, указанных в соответствующих статьях ГФХ.

Некоторые растворы в ампулах в установленном научно-технической документацией порядке подвергаются бактериологическому контролю.

### СОВРЕМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА АМПУЛИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ИЗ НИХ

Общее число официальных ампулированных растворов, включенных в ГФХ, превышает 100 наименований. Что касается ампулированных лекарств, нормируемых другими документами, то список их растет с каждым днем по мере внедрения в медицинскую практику новых лекарственных средств, большое количество которых выпускается в ампулированном виде.

подавляющее большинство ампулированных растворов предназначено для инъекций. Из применяемых наружно можно назвать 5% спиртовой раствор йода в ампулах по 1 мл, 10% раствор аммиака в ампулах по 1 мл и 2% раствор грамицидина С в ампулах по 2,5 и 10 мл. Ампулы со спиртовым раствором йода и раствором аммиака изготавливают обычными способами. Особых мероприятий по асептике приготовления в данном случае не требуется. Ампулированные растворы грамицидина готовят в асептических условиях.

Основная масса инъекционных растворов представляет собой водные растворы лекарственных веществ. Все они, как правило, нуждаются в ампулах из нейтрального стекла НС-1 и НС-2.

Если в основу классификации водных инъекционных растворов положить важнейший признак их качества — стабильность, то все их множество можно разделить на две группы: 1) растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании и хранении не нуждаются в специальной стабилизации; 2) растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании и хранении нуждаются в стабилизаторах и других формах защиты от деструкции.

## Водные растворы, ампулируемые без стабилизаторов<sup>1</sup>

Для того чтобы не дублировать ГФХ и другую научно-техническую документацию по этой «обычной» группе инъекционных растворов, ограничимся освещением особенностей приготовления и хранения некоторых из них.

Растворы бемегида и цианкобаламина готовят на 0,9% растворе натрия хлорида с целью их изотонирования, раствор диколлина — с добавлением 0,25% натрия цитрата с целью стабилизации pH, раствор натрия арсената — с добавлением мышьяковой кислоты из расчета на 6,8 г натрия арсената 1,6 г мышьяковой кислоты (в пересчете на 100% в 1 л раствора).

Имеются особенности и в технологии раствора кальция глюконата. Раствор его перед ампулированием кипятят в течение 3 ч с обратным холодильником). Длительным кипячением препарат осебоджуют от примеси кальция оксалата, который иначе выпадает в осадок после стерилизации. Лучше производить кипячение после предварительного добавления нескольких кристаллов натрия оксалата.

При хранении раствора бемегида (особенно при низкой температуре) из раствора могут выпасть кристаллы бемегида. При подогревании раствора до 50 °С кристаллы растворяются.

Для получения стойких растворов эуфиллина (2,4%) пользуются специальным препаратом для инъекций с повышенным содержанием этилендиамина (18—22 вместо 14—18%), а воду для инъекций, предназначенную для раствора эуфиллина, подвергают дополнительно кипячению для освобождения от углекислоты. Эти меры служат для предотвращения гидролиза эуфиллина.

Растворы большинства препаратов этой группы стерилизуют текущим паром при 100 °С в течение 30 мин. Необходимо отметить некоторые особенности режима стерилизации следующих препаратов.

Растворы бемегида стерилизуют паром под давлением при 105—110 ° в течение 30 мин.

Растворы кальция хлорида стерилизуют паром под давлением при 120 °С в течение 15—20 мин (или текущим паром в течение 30 мин). Раствор кальция глюконата стерилизуют тоже в автоклаве, но при 110 °С в течение часа. Растворы тиамин хлорида можно стерилизовать под давлением при 120 °С, уменьшив при этом экспозицию до 15 мин.

Раствор глюкозы с метиленовым синим стерилизуют текущим паром при 100 °С в течение часа. Окислительные процессы в данном растворе не наблюдаются. Вероятно, роль антиоксиданта играет метиленовый синий, который обладает окислительно-восстановительными свойствами.

Растворы гексаметилентетрамина при обычной температуре сравнительно устойчивы. При повышении же температуры происходит гидролиз гексаметилентетрамина, поэтому его растворы готовят в асептических условиях, без стерилизации. Препарат, применяемый для инъекций, должен быть еще более высокого качества, чем обычный фармакопейный (не содержит аминов, солей аммония и параформа).

## Водные растворы, требующие разных форм защиты

Растворы малостабильных веществ ампулируют в токе инертных газов: азота, углекислоты, аргона. При шприцевом способе ампулирова-

<sup>1</sup> См. ГФХ, где приведена номенклатура и основные сведения (емкость ампул, концентрация вещества, pH раствора и др.).

ния ампулы непосредственно перед заполнением продувают с помощью шприцев инертным газом. Сам раствор также предварительно насыщают инертным газом.

Вакуумный способ ампулирования в среде инертного газа (например,  $\text{CO}_2$ ) применяют по следующей схеме (рис. 244), разработанной Ф. А. Коневым и Н. И. Курченко (1967). Навеску препарата растворяют в воде для инъекций при перемешивании углекислым газом, который барботирует через раствор в сосуде 1. После доведения до нужного объема раствор автоматически насосом 2 подается в сосуд 4 через фильтр ХНИХФИ (3). В сосуде 4 в течение всего процесса наполнения со скоростью 1—1,5 л/мин через раствор пропускается углекислый газ. Из сосуда 4 раствор подают непосредственно в вакуум-аппарат 5 для наполнения ампул. Кассеты с ампулами капиллярами вниз при наполнении ставят в вакуум-аппарат 5, в котором создается разрежение 400—500 мм рт. ст. После заполнения аппарата необходимым количеством раствора углекислотой снимают разрежение и ампулы заполняют раствором. Затем кассету с ампулами капиллярами вверх помещают в аппарат 6, где из капилляров под давлением углекислого газа до 1 ати удаляют раствор. Капилляры ампул промывают душированием, затем создают разрежение (остаточное давление 5—10 мм рт. ст.), которое снимают углекислотой. При вакууме в сети (остаточное давление около 160 мм рт. ст.) нужно 5—6 раз создавать и снимать разрежение углекислым газом. В аппарате 6 создают избыточное давление углекислого газа 2 ати, при котором ампулы с раствором выдерживают 2 мин. По истечении указанного времени давление снимают, аппарат 6 открывают и ампулы подают на полуавтомат 9 для запайки. Время запайки должно составлять не более 2 мин после извлечения ампул из аппарата 6. При этом содержание углекислоты в запаянных ампулах над раствором должно быть не менее 90%. Содержание углекислоты в ампулах более стабильно, если во время запайки в бункере запаечной машины создается подпор инертного газа.

Ф. А. Конев и Н. И. Курченко показали надежность газовой защиты на официальных растворах папаверина гидрохлорида, алкалоидов спорыньи, тиамина хлорида и глюкозы (40%) с аскорбиновой кислотой (1%). Перед этим было установлено, что аскорбиновая, винная и хлористоводородная кислоты, натрия хлорид, ронгалит, натрия метабисульфит, кальцийдинатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, тиомочевина, трилон Б недостаточно стабилизируют препараты при ампулировании растворов по общепринятой технологии. Эффективным стабилизатором оказалась углекислота, обеспечивающая стойкость растворов указанных препаратов в течение 1½—2 лет.

**Защита паровой фазой.** На основании проведенных исследований Ф. А. Коневым (1971) разработана принципиальная схема поточной линии ампулирования (рис. 245). Ампулы после резки капилляров полностью погружают капиллярами вверх в емкость 2 с водой, снабженную ультразвуковыми излучателями. При воздействии ультразвука ампулы быстро заполняются водой и тут же дополнительно озвучиваются. После этого ампулы переводят в положение капиллярами вниз и направляются в камеру, где сначала душированием промывается наружная поверхность 3, затем пароконденсационным способом — внутренняя поверхность. Во время выхода воды из ампул последние вибрируются (4). Ампулы после промывки направляются в камеру для дозированного заполнения их раствором пароконденсационным способом 5 и запайки 6. Промывная вода непрерывно фильтруется 7 и возвращается в схему. Ампулы перед запайкой несколько охлаждаются, чтобы раствор удался из капилляров. После этого их концы опускают в емкость с пластмассой 6, и тут же ампулы переводятся в поло-

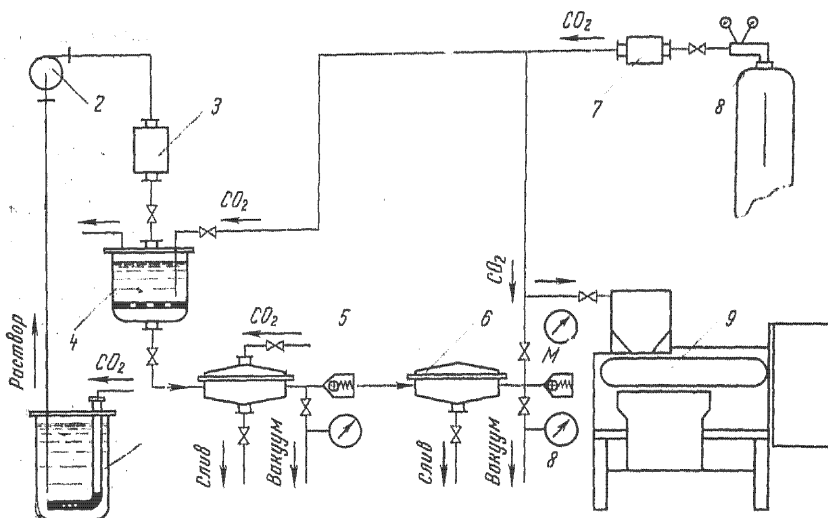


Рис. 244. Принципиальная схема ампулирования инъекционных растворов в среде углекислого газа. Объяснение в тексте.

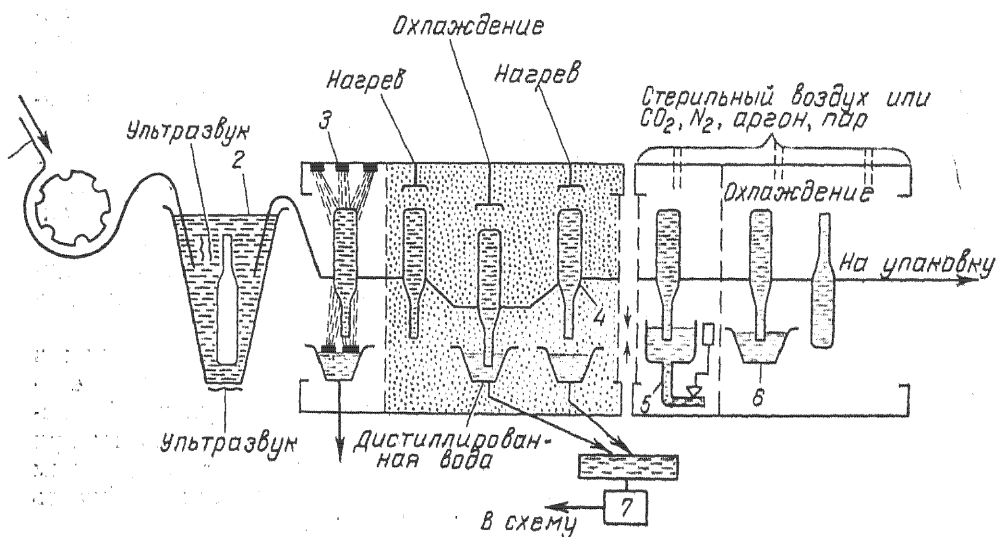


Рис. 245. Принципиальная схема ампулирования инъекционных растворов на основе пароконденсационного способа. Объяснение в тексте.

жение капиллярами вверх. Капли пластмассы, удерживаемые на концах капилляров, затвердевают—ампулы герметически закупориваются. Запайка ампул может осуществляться обычным способом и в атмосфере инертного газа, пара.

Основным преимуществом предлагаемой схемы является создание единого технологического цикла для наиболее ответственных стадий ампулирования (промывки, заполнения, запайки ампул) на основе пароконденсационного способа с использованием других эффективных принципов—ультразвука, вибрации. Важно, что указанные процессы можно осуществлять в практически стерильных условиях. На основе предложенной технологии разработаны аппараты, механизмы и линии.

## Растворы со стабилизаторами

Стабилизатор — хлористоводородная кислота. Растворы солей алкалоидов и некоторых других органических оснований, как уже говорилось в большинстве случаев, нуждаются в стабилизации их хлористоводородной кислотой. Будучи образованными слабыми основаниями и сильными кислотами, соли алкалоидов в водных растворах, как правило, дают слабокислую реакцию, которая обуславливается гидролизом солей алкалоидов.

По мере вымывания растворенных солей из стекла силикатов и их гидролиза концентрация водородных ионов в растворе начинает уменьшаться; одновременно происходит накопление гидроксильных ионов, в результате чего рН раствора увеличивается. Этот процесс активизируется при последующей стерилизации и хранении. Если этому процессу не воспрепятствовать, то накапливающиеся в растворе труднорастворимые основания алкалоидов начнут выпадать в осадок. Одновременно щелочность среды будет вызывать деструкцию оснований алкалоидов, протекающую с разной силой и глубиной. К растворам солей алкалоидов надо своевременно добавить свободную кислоту; тогда создавшийся избыток водородных ионов понизит диссоциацию воды, подавит гидролиз солей и тем вызовет сдвиг равновесия влево.

С добавлением хлористоводородной кислоты приготавливаются растворы следующих солей алкалоидов и некоторых других органических оснований (табл. 29).

Таблица 29  
Растворы хлористоводородной кислоты

Препарат	Концентрация, %	Емкость, мл	рН раствора	Количество 0,1 н. кислоты, мл/л
Atropini sulfas (A)	0,1	1	3,0—4,5	10
Cytifonum	0,15	1	7,0—7,5	55
Novocainum	0,25; 0,5	1; 2		q. s. до рН 9,7—9,8
	1; 2	5; 10	3,8—4,5	
Omnoponum (A)	1	1	2,5—3,5	9,7—9,8
Strychnini nitrates (A)	0,1	1	3,0—3,7	10
Thecodinum (A)	1; 2	1	2,8—4,0	20
Tetacinum calcli	10	10; 20	5,0—7,0	8 мл HCl
Scopolamini hydrobromidum (A)	0,5	1	2,8—3,0	20

Все перечисленные растворы стерилизуют текущим паром при 100 °С в течение 30 мин.

Несколько своеобразно приготавливают раствор тетацин-кальция, применяемого в качестве детоксицирующего (комплексобразующего) средства. Динатриевую соль этилендиаминooksусной кислоты берут в пересчете на сухое вещество. Ион кальция вводят в виде кальция карбоната (34 г в 1 л). Подкисление производят 8 мл разведенной соляной кислоты.

Стабилизация хлористоводородной кислотой и хлоридом натрия применяется для растворов глюкозы — Sol. Glucosi 5%, 10%, 25% aut 40% pro injectionibus (10, 20, 25 или 50 мл).

Растворы глюкозы сравнительно нестойки при длительном хранении. Существенным фактором, определяющим устойчивость глюкозы в растворе, является рН среды. При рН 1,0—3,0 образуется гетероциклический альдегид — оксиметилфурфурол, обуславливающий окрашивание ра-

створа в желтый цвет. Между pH 3,0—5,0 все реакции разложения глюкозы несколько замедлены. С повышением pH (более 5,0) механизм разложения еще более усложняется (разрыв цепи глюкозы и образование органических кислот). Кроме того, процесс разложения глюкозы в растворах ускоряют следы тяжелых металлов (Fe, Cu). С целью увеличения стабильности глюкозы растворы ее предварительно обрабатывают активированным углем (для очистки раствора глюкозы от следов тяжелых металлов и окрашенных продуктов разложения глюкозы) и подкисляют хлористоводородной кислотой до pH 3,0—4,0.

Технология приготовления раствора заключается в следующем. В воде для инъекций растворяют безводную глюкозу и натрия хлорид (на 1 л раствора 0,26 г натрия хлорида и 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты до pH 3,0—4,0 — реактив Вейбеля). Нагревают раствор до кипения и кипятят 15 мин, затем охлаждают до 60 °С, обрабатывают активированным углем в течение 30 мин при перемешивании и отфильтровывают уголь на нутч-филтре. Фильтрат подкисляют хлористоводородной кислотой до pH 3,0—4,0, вторично фильтруют на фильтре ХННХФИ и разливают в ампулы нейтрального стекла. Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 60 мин или паром под давлением при 119—121 °С в течение 5—7 мин.

**Стабилизатор—натрия хлорид.** С этим стабилизатором готовят *Sol. Gelatinae medicinalis 10% pro injectionibus* (10—25 мл), pH 6,0—7,2. Для приготовления раствора желатин заливают водой (в реакторе) для набухания, затем студень плавят, нейтрализуют 1 н. раствором гидрата окиси натрия (по бромтимоловому синему). После охлаждения производят очистку раствора добавлением 3% активированного угля и яичного взбитого белка при взбалтывании (этой операцией удастся адсорбировать примеси, проходящие в раствор при фильтровании), очищенный раствор нагревают до 105 °С в течение 15 мин, отстаивают, добавляют натрия хлорид из расчета 0,5% во всем объеме готового продукта и воду до нужного объема. Горячий (60 °С) раствор фильтруют через пластинчатые фильтры и разливают в ампулы. Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 20 мин, а затем быстро доводят температуру до 120 °С и продолжают стерилизацию при этой температуре еще 5 мин.

Натрия хлорид вводят с целью несколько понизить температуру плавления студня и застудневания желатины, что облегчает пользование его раствором. Точное усреднение способствует осветлению раствора желатины при его фильтрации.

При правильном приготовлении в ампулах будет находиться бесцветная или слабо окрашенная студенистая масса, которая при нагревании превращается в жидкость. Температура плавления массы не ниже 23 °С. Раствор должен иметь относительную вязкость не менее 6 сП, определяемую при температуре 32—33 °С. Раствор должен выдерживать испытание на пирогенность.

**Стабилизаторы — едкий натр и натрия гидрокарбонат.** К помощи этих стабилизаторов прибегают при ампулировании растворов солей слабых кислот и сильных оснований. Прибавлением щелочей подавляется реакция гидролиза, к которой склонны эти соли в водных растворах.

*Sol. Acidi nicotinic 1% pro injectionibus* (1 мл). Кислая среда раствора нейтрализуется добавлением 7 г натрия гидрокарбоната на 1 л раствора. pH 5,0—7,0.

*Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10 aut 20% pro injectionibus* (1 мл). Стабилизируют 4 мл 0,1 н. раствора едкого натра на 1 л раствора, pH 6,8—8,5. Список Б.

Sol. Natrii thiosulfatis 30% pro injectionibus (5, 10 и 50 мл). Стабилизируют 20 г натрия гидрокарбоната на 1 л раствора. рН 7,8—8,4.

Растворы указанных веществ стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин.

**Стабилизаторы—антиоксиданты.** Реакция окисления (самоокисления) в инъекционных растворах протекает под влиянием атмосферного кислорода. В результате в растворах веществ могут наблюдаться такие явления, как изменение цвета, выпадение осадков вновь образовавшихся веществ и т. д. К самоокислению способны вещества, содержащие подвижные атомы водорода, которые под действием сенсibiliзирующих энергетических факторов (свет, тепло и др.) отрываются от молекулы вещества с образованием так называемых свободных радикалов.

Динамика реакций самоокисления зависит от ряда факторов: рН среды, количества кислорода, влияния сенсibiliзирующих агентов, наличия примесей, действующих каталитически. Подбор оптимального рН, предохранение от действия света, уменьшение количества растворенного кислорода в жидкой фазе — вот способы предохранения лабильных лекарственных веществ от самоокисления. Как указывалось выше уменьшения количества растворенного кислорода в жидкой фазе достигают также ампулированием в среде инертных газов или водяного пара.

Широко практикуется также применение веществ, прерывающих цепь самоокисления — так называемых антиоксидантов: 1) восстановителей — веществ с большим отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом; 2) отрицательных катализаторов.

К восстанавливающим агентам относятся: неорганические серные соединения (сульфиты, пиросульфиты), органические серные соединения — вещества, содержащие гидросульфидную группу SH (тиомолочная кислота, тиогликолевая кислота, тиомочевина и др.), алкоголи и энолы (хлорбутанол, аскорбиновая кислота), фенолы (гидрохинон, пирогаллол) и другие вещества. Действие антиокислителей основано на том, что они обладают более подвижными атомами водорода, чем вещества, которые следует предохранить от окисления. Энергия, необходимая для образования свободных радикалов из антиоксидантов, значительно меньше, чем энергия, расходуемая на этот процесс при самоокисляющемся веществе, причем образованные из антиоксиданта свободные радикалы, адсорбируя кислород, дают более устойчивые формы. Энергия, освобожденная во время разложения этих устойчивых пероксидных форм, значительно меньше энергии, освобожденной перекисями, полученными из самоокисляющегося вещества. Таким образом, эта энергия недостаточна, чтобы вызывать новые реакции; цепные реакции, которые обычно наблюдаются после разложения перекисей, полученных из самоокисляющегося вещества, не будут развиваться.

Отрицательные катализаторы — вещества, образующие комплексные соединения с ионами тяжелых металлов, которые являются катализаторами окислительных процессов. К ним относятся этилендиаминотетрауксусная кислота и ее соли, 8-гидроксихинолин и др.

Разберем некоторые прописи.

Sol. Adrenalini hydrotartratis 0,18% pro injectionibus (1 мл) и Sol. Noradrenalini hydrotartratis 0,2% pro injectionibus (1 мл). Учитывая нестойкость водных растворов обоих препаратов, ГФХ предлагает для стабилизации добавлять натрия метабисульфит (0,1%) и натрия хлорид (0,8%). Для приготовления стабильных растворов применяют свежeproкипяченную воду для инъ-

екций, из которой удалены кислород и другие газы. Готовить растворы надо в емкостях, не выделяющих в получаемую жидкость следов железа или других металлов. Бумажные фильтры предварительно промывают подкисленной горячей водой, а потом чистой инъекционной водой. Водные растворы данных препаратов светочувствительны, поэтому их разливают в ампулы нейтрального оранжевого стекла. pH 3,0—4,5. Список Б. Растворы обоих веществ следует стерилизовать текущим паром при 100 °C в течение 15 мин.

*Sol. Aethazoli-natrii* 10% aut 20% pro injectionibus (5—10 мл). pH 7,0—8,5. В качестве стабилизатора ГФХ рекомендует добавлять к раствору ронгалит (0,5%), который обеспечивает неокисляемость раствора. Стерилизуют текущим паром при 100 °C в течение 30 мин. Ронгалит представляет собой натрия формальдегид-сульфокислат — вещество, которое обладает сильными восстановительными свойствами.

*Sol. Novocainamidi* 10% pro injectionibus (1, 2 и 5 мл). pH 3,8—5,0. Список Б. Для стабилизации добавляют антиоксидант — натрия метабисульфит (0,5%). Стерилизуют текущим паром при 100 °C в течение 30 мин.

*Sol. Vikasoli* 1% pro injectionibus (1 и 2 мл), pH 2,5—3,5. Раствор готовят с добавлением антиоксидантов — натрия метабисульфита (0,1%) и натрия бисульфита (0,2%). Кроме того, в ГФХ рекомендуется добавлять 1,84 мл 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты на 1 л. Стерилизуют текущим паром при 100 °C, в течение 15 мин.

Рационально выделить группу официнальных инъекционных растворов веществ, которые применяются с диагностической целью.

*Bilignostum* 20% pro injectionibus (2 и 10 мл). pH 6,0—7,5. Список Б. Раствор стабилизируют 10% раствором тетрацинкальция (0,34 мл на 1 л) и 0,034 г (на 1 л) натрия фосфата однозамещенного.

*Bilignostum* 50% pro injectionibus (1 и 20 мл). pH 7,0—8,0. Для приготовления раствора билигноста данной концентрации исходят (на 1 л раствора) из 373 г билигноста и 123 метилглюкамина. Стабилизируют 10% раствором тетрацинкальция (2 мл на 1 л) и 1 г натрия фосфата однозамещенного.

*Cardiografum* 35%, 50% aut 70% pro injectionibus (2, 20 и 50 мл). pH 6,8—7,4. В отличие от билигноста растворы кардиографа не нуждаются в стабилизации. 70% раствор готовят на 0,5% растворе желатина.

Растворы рентгеноконтрастных веществ стерилизуют текущим паром при 100 °C в течение 30 мин. При их хранении возможно выпадение кристаллов или кристаллизация всего содержимого ампулы. В подобных случаях ампулу следует нагреть на кипящей водяной бане. Если кристаллы исчезнут и раствор станет прозрачным, а при охлаждении до 36—38 °C кристаллы не выпадут вновь, раствор годен к употреблению.

Растворы некоторых веществ не стерилизуют. В этом случае ограничиваются только добавлением антиоксидантов. К этой группе должны быть отнесены растворы препаратов, являющихся производными фенотиазина:

*Sol. Aminazini* 2,5% pro injectionibus (1; 2; 5 и 10 мл) pH 3—5—5,0. Список Б.

*Sol. Diprazini* 2,5% pro injectionibus (2 мл). pH 3,9—4,9. Список Б.

*Sol. Imizini* 1,25 pro injectionibus (2 мл). pH 3,7—4,5. Список Б.



В водные растворы этих веществ с целью стабилизации добавляют антиоксиданты по следующей прописи: аскорбиновой кислоты 2 г, натрия сульфата безводного 1 г, натрия метабисульфита 1 г и натрия хлорида 6 г на 1 л раствора. Растворы аминазина, дипразина и имизина обладают бактерицидным свойством, поэтому стерилизовать их нет необходимости. Приготавливают на свежeproкипяченной воде для инъекций в асептических условиях.

Стабилизировать растворы аминазина и дипразина можно ронгали-том натрия (формальдегид-сульфоксидат и солью лимонной кислоты. Ронгалит (0,5%) обеспечивает неокисляемость растворов, а натрия цитрат (0,5%) — устойчивое значение (pH 6,0—6,2). После 5 лет хранения растворы остаются бесцветными, активными, нетоксичными (ВНИИХФИ, 1964 г.).

Аминазин, дипразин и имизин оказывают раздражающее действие и могут вызывать дерматиты и раздражение слизистых оболочек. Работу с этими лекарственными веществами следует проводить под тягой, в резиновых перчатках. По окончании работы руки надо вымыть холодной водой (лучше подкисленной) без мыла.

#### Растворы с консервантами

К этой группе относятся растворы препаратов сердечных гликозидов, которые склонны к гидролизу и аутоокислению. Такие процессы в значительной степени ускоряются по мере повышения температуры. В связи с этим для растворов сердечных гликозидов иногда несколько изменяют режим стерилизации и используют консервирующие вещества.

*Sol. Celanidi* 0,02% *pro injectionibus* (1 мл). В 1 л раствора содержится 148 мл 95% спирта и 150 г глицерина. Стерилизуют текущим паром при 100 °C в течение 30 мин. pH 5,5—6,5. Список А.

*Sol. Convallatoxini* 0,03% *pro injectionibus* (1 мл). Консервируют 0,1% нипагином и 95% спиртом (20 мл в 1 л раствора). Раствор стерилизуют текущим паром в течение 30 мин. pH 6,0—7,0. Список А.

*Sol. Erysimini* 0,33% *pro injectionibus* (1 мл). После консервирования 95% спиртом (50 мл в 1 л раствора) раствор стерилизуют текущим паром в течение 30 мин, pH 5,7—6,7. Список Б.

*Sol. Strophanthini* 0,05% *pro injectionibus* (1 мл). Консервируют так же, как конваллотоксин. Растворы как менее стойкие тиндализуют при 70 °C по 1 г с перерывом 24 ч. pH 5,0—6,5. Список А.

*Sol. Corglyconi* 0,06% *pro injectionibus* (1 мл). Консервируют 0,4% хлоробутанолгидрата, после чего стерилизуют при 70—80 °C по 1 ч 2 раза с перерывом 24 ч. Список Б.

#### Растворы веществ, нуждающиеся в комбинированной защите

Растворы ряда веществ не могут приобрести необходимую стойкость при использовании какой-либо одной формы защиты. В этом случае прибегают к комбинированным формам защиты. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным.

*Sol. Sulfacyli-natrii* 30% *pro injectionibus* (5 мл). Стабилизация 1 н. раствором едкого натра до pH 7,5—8,5 метабисульфитом (3 г на 1 л). Стерилизация текущим паром в течение 30 мин.

*Sol. Adrenalini hydrochloridi* 0,1% *pro injectionibus* (1 мл), pH 3,0—3,5. Список Б. В качестве стабилизатора применяют 0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты. Раствор изотонирован 0,8% натрия хлорида. В качестве антиоксиданта добавляют 0,1% нат-

рия метабисульфита. Консервируют 0,5% хлорбутанолгидрата. Ампулирование проводят в асептических условиях. По ГФХ ампулы должны быть из оранжевого стекла.

*Sol. Morphini hydrochloridi 1% pro injectionibus* (1 мл) рН 3,0—3,5. Список А.

Следует отметить некоторые особенности приготовления растворов морфина. Основные свойства морфина, как известно, зависят от наличия в нем третичного азота. В молекуле морфина имеется свободная фенольная группа, обуславливающая легкую окисляемость препарата кислородом воздуха. При этом образуется токсическое соединение оксидиморфин. С целью предотвращения окисляемости морфина растворы его ампулируют в среде инертного газа ( $\text{CO}_2$ ). Окисление морфина в значительной степени зависит от рН среды. В кислых растворах процесс окисления замедляется, поэтому для стабилизации в фармакопее рекомендуется добавлять 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты (10 мл на 1 л раствора). Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла в токе углекислого газа и стерилизуют, как указано выше, текучим паром при 100 °С в течение 30 мин.

Растворы противотуберкулезного препарата изониазида 1%, 5% и 10% с целью повышения их стойкости следует ампулировать в среде углекислого газа с добавлением метионина (0,1%). Что касается растворов другого препарата этой группы — солютизона (2 и 3%), применяемых для внутрикавернозных вливаний, то их стабилизируют спиртом (20%) и натрия сульфитом (до 0,05%).

*Sol. Acidi ascorbinici 5% pro injectionibus* (1—5 мл). Аскорбиновая кислота благодаря наличию в молекуле энольной группировки обладает сильно выраженными восстановительными свойствами, поэтому в растворах под влиянием кислорода она легко окисляется, превращаясь в дигидроаскорбиновую кислоту. В кислых растворах при рН 1,0—4,0 аскорбиновая кислота разлагается с образованием альдегида фурфурола, что обуславливает желтую окраску разложившихся растворов. Раствор аскорбиновой кислоты готовят в присутствии натрия гидрокарбоната, которого добавляют до рН 6,0—7,0 (образуется соль аскорбиновой кислоты — натрия аскорбинат). В качестве антиокислителей применяют натрия сульфит безводный (0,2%) или натрия метабисульфит (1%) и ампулируют в токе углекислого газа. Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 15 мин.

В отношении сердечных гликозидов имеется тенденция ампулирования растворов наиболее разрушаемых веществ (например, конваллотоксин) проводить тоже в газовой среде с добавлением комплексообразователей ( $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ ).

### Неводные растворы

Растительные масла по-прежнему являются основной неводной средой для получения инъекционных растворов веществ, нерастворимых в воде. Наряду с маслами стали использоваться в качестве растворителей этилолеат, бензилбензоат, полиэтиленоксид-400, пропиленгликоль, диметилсульфоксид или сами по себе или, чаще в смеси с жирными маслами (растительное масло — этилолеат, растительное масло — бензилбензоат и др.).

Лекарственные вещества, находящиеся в ампулах в виде масляных растворов, стабилизации не требуют, так как масло не взаимодействует со стеклом и влияние ампульного стекла в данном случае исключается. В связи с этим масляные растворы можно помещать в ампулы, изготовленные, например, из стекла марки АБ-1. Требования асептики полностью сохраняют свое значение.

Растворение препаратов производят в теплом (40—50 °C), предварительно простерилизованном масле. При наполнении ампул раствором возникает опасность загрязнения капилляра маслом, которое при последующей запайке будет пригорать. Рациональным следует считать также шприцевой метод заполнения таких ампул.

Номенклатура официальных масляных растворов представлена следующим списком:

- 1) Sol. Camphorae oleosa 20% pro injectionibus (1,2 и 10 мл);
- 2) Sol. Desoxycorticosteroni acetatis oleosa 0,5% pro injectionibus (1 мл);
- 3) Sol. Diaethylstilbostroli propionatis oleosa 0,1% aut 0,5 pro injectionibus (1 мл);
- 4) Sol. Progesterone oleosa 1% aut 2,5 pro injectionibus (1 мл);
- 5) Sol. Synoestroli oleosa 2% pro injectionibus (1 мл);
- 6) Sol. Testosteroni propionatis oleosa 1% aut 5% pro injectionibus (1 мл).

Растворы камфоры, дезоксикортикостерона ацетата и тестостерона пропионата стерилизуют текучим паром при 100 °C в течение 1 ч, а растворы остальных препаратов гормонов — в автоклаве при 110 °C в течение 30 мин.

Раствор противоопухолевого препарата фенестерина может быть приготовлен на абрикосовом масле, но он более устойчив, если к маслу добавлено 15% этилолеата. Для получения устойчивого к выкристаллизации 2,5% раствора противоопухолевого препарата асалея рекомендуется такой прием. Асалея растворяют в 1 части 95% спирта и смешивают с 3 частями касторового масла; к такому раствору добавляют оливковое масло.

### Растворы лиофилизированных веществ

Лиофилизация — один из эффективных путей стабилизации малостойких лекарственных веществ. Инъекционные растворы лиофилизированных веществ приготавливают непосредственно у постели больного. Для этой группы веществ более удобной емкостью оказались не ампулы, а специальные флаконы емкостью 10 мл (так называемые пенициллиновые), закупориваемые резиновыми пробками, закрепленные (закатанные) металлическими колпачками. Стерильный растворитель (из прилагаемой к флакону ампулы) вводят с помощью шприца, иглой которого прокалывают тонкую резиновую пробку.

Такие растворы приготавливают, в частности, из препаратов пенициллина и некоторых других антибиотиков.

### Суспензии и эмульсии

Из масляных взвесей медицинская промышленность выпускает б и й о х и н о л (Bijochinolum), представляющий собой 8% взвесь хинина йодвисмутата, и б и с м о в е р о л (Bismoverolum) — суспензию основной соли моновисмутвинной кислоты. Взвеси приготавливают диспергированием препарата в стерильном профильтрованном масле в асептических условиях. Особой стерилизации они не требуют.

Водная суспензия предложена для противотуберкулезного препарата м е т а з и д а. Ее приготавливают 10% в асептических условиях путем диспергирования в среде 0,5% раствора КМЦ и консервируют 0,8% хлорбутанолгидрата. Упаковывают по 10 мл в пенициллиновые флаконы. Дисперсность частиц 3—15 мкм. Суспензии предназначены только для внутримышечных инъекций.

Для противоопухолевого препарата фенестерина предложена форма эмульсии типа М/В. Масляной фазой является подсолнечное масло

(10%), в котором растворен фенестерин. Эмульгатором служит смесь мозгового лецитина (6,5%) и полисорбата (0,3%). В зависимости от метода эмульгирования и гомогенизации степень дисперсности может быть повышена до 1—3 мкм, т. е. такая эмульсия становится пригодной для введения в кровяное русло.

#### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ, КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИЕ, ПРОТИВОШОКОВЫЕ И ДРУГИЕ СПЕЦИАЛЬНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

##### Физиологические и кровезамещающие растворы

Физиологические и кровезамещающие растворы являются самой сложной группой инъекционных растворов. Физиологическими называются растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и переживающих органов и не вызывать существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Растворы, по свойствам максимально приближающиеся к плазме человеческой крови, называются кровезамещающими растворами (жидкостями), или кровезаменителями. Физиологические растворы и кровезаменители должны быть прежде всего изотоничными. Но одного этого условия недостаточно. Они, кроме того, должны быть изоионичными, т. е. содержать хлориды калия, натрия, кальция и магния в соотношении и количествах, типичных для сыворотки крови.

Физиологические растворы и кровезаменители, кроме изотонии и изоионии, должны также отвечать требованиям изогидрии, т. е. иметь рН раствора, равный рН плазмы крови (рН крови 7,36). При этом весьма существенно, чтобы они обладали способностью сохранять концентрацию водородных ионов на одном уровне. В крови это постоянство достигается присутствием буферов (регуляторов реакции) в виде карбонатной системы (гидрокарбонат и  $\text{CO}_2$ ), фосфатной системы (первичный и вторичный фосфаты) и белковых систем, которые по природе являются амфолитами и, следовательно, могут удерживать и водородные и гидроксильные ионы. Благодаря этим буферам реакцию крови не легко изменить. Они принимают на себя и ослабляют все воздействия, направленные на изменение реакции среды. По аналогии с кровью в кровезаменители и физиологические растворы вводятся аналогичные регуляторы рН среды, в результате которых они становятся изогидричными.

Физиологические растворы и кровезаменители по аналогии с кровью для обеспечения питания клеток и создания необходимого окислительно-восстановительного потенциала обычно содержат глюкозу.

Для дальнейшего приближения растворов по физико-химическим свойствам к кровяной плазме к ним добавляют некоторые ВМС. Последние необходимы для уравнивания вязкости изотонического раствора хлорида натрия с вязкостью крови.

Помимо перечисленного, кровезамещающие жидкости должны быть лишены токсических, пирогенных и антигенных свойств, а также не понижать свертываемость крови и не вызывать агглютинации эритроцитов.

Еще в годы Великой Отечественной войны советскими учеными были разработаны новые оригинальные прописи изотонических растворов, нашедшие широкое применение в качестве кровезамещающих жидкостей. В табл. 30 приведено 7 прописей солевых растворов.

Из ВМС углеводного происхождения при приготовлении кровезамещающих растворов широкое применение нашел декстран (предложен ЦОЛИПК). Декстран представляет собой полимер глюкозы

Т а б л и ц а 30

Физиологические и кровезамещающие растворы (в граммах на 1 л водного раствора)

Название раствора	NaCl	KCl	NaHCO <sub>3</sub>	CaCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Глюкоза	Прочие добавки
Раствор Рингера—Локка	9,0	0,2	0,2	0,2	—	—	—	—	1,0	—
Раствор Тироде	8,0	0,2	1,0	0,2	0,1	—	0,05	—	1,0	—
Солевой инфузии ЦОЛИПК	8,0	0,2	0,8	0,25	—	0,05	0,138	—	—	CO <sub>2</sub> до pH 6,0—6,4
Жидкость ЛИПК	15,0	0,2	0,1	0,2	—	—	—	—	—	
Раствор Атцлера—Лемана	8,0	0,2	1,2	0,2	0,1	—	—	—	—	0,7 г гуммиарабика
Жидкость Петрова	15,0	0,2	—	0,1	—	—	—	—	—	10% крови
Серотрансфузия ЦОЛИПК	7,5	0,2	—	—	0,1	—	0,052	0,476	10,0	При применении смешивается с человеческой сывороткой в пропорции 4 : 1

$(C_6H_{10}O_5)_n$ , получаемый из свекловичного сахара в результате микробиологического синтеза. Отличается от крахмала длиной молекулярных цепей и способом соединения молекул глюкозы ( $\alpha$ -гликозидные связи в положении 1:6).

Из декстрана приготавливают два раствора кровезаменителя — полиглиюкин и реополиглиюкин.

Polyglucinum — 6% раствор декстрана с молекулярной массой  $60\,000 \pm 10\,000$  в изотоническом растворе натрия хлорида. Препарат гемодинамического действия.

Rheopolyglucinum — 10% раствор декстрана с молекулярной массой  $35\,000 \pm 5000$  в изотоническом растворе натрия хлорида.

Реополиглиюкин — раствор низкомолекулярного декстрана. Он уменьшает агрегацию форменных элементов крови и, являясь гиперосмотическим раствором, способствует перемещению жидкости из тканей в кровяное русло.

Ценными плазмозаменяющими растворами являются также белковые гидролизаты. Одним из отечественных препаратов группы гидролизатов является гидролизин Л-103, предложенный И. Р. Петровым, Л. Г. Богомоловой и З. Д. Чаплыгиной. Гидролизин Л-103 представляет собой неполный гидролизат белков гетерогенной сыворотки или крови крупного рогатого скота. В состав его входят все незаменимые аминокислоты, в том числе триптофан, 0,9% натрия хлорида, 0,02% кальция хлорида и 2% глюкозы. Для придания гидролизату коллоидных свойств (что особенно важно при тяжелых кровотечениях) к нему добавляют 10% гомогенной сыворотки.

Приготовление физиологических и кровезаменяющих растворов требует некоторых предосторожностей во избежание образования осадков  $CaCO_3$  или  $MgCO_3$ . Для этого вначале в  $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  всего количества воды приготавливают и стерилизуют раствор солей, не дающих осадков между собой, а затем к стерильному раствору в асептических условиях прибавляют натрия гидрокарбонат, растворенный в остатке воды.

## Противошоковые растворы

Обычно противошоковые растворы представляют собой сочетание кровезаменяющих растворов с разными лекарственными веществами, которые при шоковых состояниях способствуют повышению артериального давления, нормализации функций центральной и вегетативной нервной системы, восстановлению химизма крови и тканей.

Противошоковые жидкости можно разделить на три группы: 1) простые противошоковые растворы, содержащие соли, глюкозу и алкоголь; 2) сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, алкоголь, бромиды и наркотики; 3) сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, алкоголь, бромиды, наркотики и плазму крови.

Примером растворов первой группы может служить противошоковая жидкость ЦОЛИПК, имеющая состав: натрия хлорида 7 г, калия хлорида 0,2 г, магния сульфата 0,04 г, глюкозы 54,2 г, спирта 96% 80 мл, жидкости Вейбеля 3,3 мл, воды до 1000 мл.

В противошоковых жидкостях второй группы лечебная эффективность глюкозо-спиртового сочетания усилена бромидом и наркотиком. В качестве примера может быть приведена противошоковая жидкость Асратяна, которая отпускается в виде двух растворов. Раствор А содержит: натрия хлорида 8 г, натрия бромида 0,75 г, натрия гидрокарбоната 0,6 г, воды до 500 мл. Раствор Б содержит: уретана 0,6 г, барбитала 0,15 г, кальция хлорида 1,5 г, глюкозы 17 г, спирта 96% 15 мл, воды до 50 мл. Перед употреблением оба раствора нагревают

до 20—25 °С (не более) и смешивают непосредственно перед вливании-ем.

Противошоковые растворы третьей группы усложнены добавлением вязких компонентов. Например, в противошоковый раствор Белякова и Петрова входят: натрия бромида 1 г, кофенна 0,2 г, морфина 0,01 г, плазмы 40 мл, синкола 400 г. Другой раствор этой группы—противошоковый раствор ЦОЛИПК содержит: спирта-ректификата 50 мл, глюкозы 50 г, текодина 0,04 г, дефибринированной плазмы 200 мл и воды до 500 мл. Благодаря содержанию в этих растворах синкола<sup>1</sup> или плазмы, которые продолжительное время удерживаются в сосудистом русле, увеличивается масса циркулирующей крови. Слабой стороной этой группы растворов является отсутствие в них веществ, нормализирующих нарушенный обмен.

Приготавливают противошоковые растворы с соблюдением таких же правил, как изотонические и кровезамещающие растворы. Спирт добавляют к простерилизованному раствору. В случае приготовления растворов в ампулах или в герметически закрываемых склянках спирт вводят в раствор до стерилизации. Поскольку при стерилизации глюкоза в щелочной среде карамелизуется, противошоковую жидкость Асратяна приготавливают, как уже указывалось, отдельно в виде двух растворов — А и Б.

### Растворы специального назначения

#### Консервант крови № 12 (Haemoconservantum № 12)

Состав, г/л:

Кислота лимонная х. ч. в пересчете на

100% безводную кислоту

7,5

Глюкоза безводная

30,0

Натрия фосфат трехзамещенный ч. д. а

7,5

Левомецитин

0,15

1 н. раствор едкого натра при рН 4,5—5,0

300

Вода для инъекций

до 1

Консервант крови № 12 предназначен для стабилизации и консервирования донорской крови, используемой как лечебное средство (по показаниям) для переливания больным, а также для приготовления из нее компонентов и препаратов крови.

Гемодез — (Haemodesum). Представляет собой 6% раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой  $12\,600 \pm 2700$  и хлоридов натрия, калия, кальция, магния в количествах, близких к солевому инфузину ЦОЛИПК.

Раствор изониазида в композиции с витаминами для перфузий. Состав: изониазида 0,6 г, тиамина хлорида 0,06 г, пиридоксина 0,06 г, никотинамида 0,1 г, аскорбиновой кислоты 1 г, тиомочевины 0,25 г, воды для инъекций до 500 мл. Воду используют свежепрокипяченную. Фильтрацию осуществляют через фильтр ХНИХФИ, затем производят насыщение раствора углекислотой (в течение 20 мин). Воздух из флаконов вытесняют углекислотой, заливая во флаконы — в струе газа. В заключение производят закатку флаконов.

Дисоль, трисоль, ацесоль, хлоросоль. Растворы специального назначения, предназначенные для лечения больных холерой Эль-Тор (Инаба), острой дизентерией, пищевой токсикоинфекцией в

<sup>1</sup> Синкол — 6% раствор гидролизованного декстрана в изотоническом растворе натрия хлорида. По физическим и химическим свойствам близок к полиглюкину. Препарат предложен одновременно с полиглюкином ЦОЛИПК.

качестве средства, устраняющего или умножающего явления обезвоживания и интоксикации организма.

Все перечисленные препараты представляют собой сложные растворы широко применяемых солей. В частности, хлоросоль содержит: натрия ацетата 3,6 г, натрия хлорида 4,75 г, калия хлорида 1,5 г, воды для инъекций до 1 л. Хлоросоль — бесцветный прозрачный раствор слабощелочной реакции (рН 6,5—7,5).

Технология приготовления обычная. Стерилизация производится автоклавированием.

### Особенности упаковки

Все растворы этой группы являются типичными вливаниями (Infusio), т. е. в короткий отрезок времени вводятся в кровяное русло в значительных количествах (иногда 1300 мл и более). В связи с этим промышленной формой отпуска являются флаконы разной емкости: 100, 200, 400 и 500 мл. Флаконы («для переливания крови») изготавливают из химически стойкого стекла с отлитой одновременно градуированной шкалой на стенке флакона, позволяющей следить за объемом вливаемой жидкости.

Флаконы укупоривают резиновыми пробками, закрепляющимися алюминиевыми колпачками, которые крепят на горловине флакона путем закатки на специальной машинке.

Стерилизацию флаконов проводят с удлинением срока, предусмотренного ГФХ для флаконов большой емкости.

Иглу шприца вводят во флакон путем прокола пробки, после чего флакон опрокидывают и устанавливают в держателе или держат на весу.

### Растворы лиофилизированных веществ для вливания

Для растворов нестойких веществ, предназначенных для вливания, также используется путь их предварительной лиофилизации.

Для растворения таких веществ (сухая плазма, лиофилизированная мочеви́на и др.) в герметично закрытый флакон путем прокола проб-

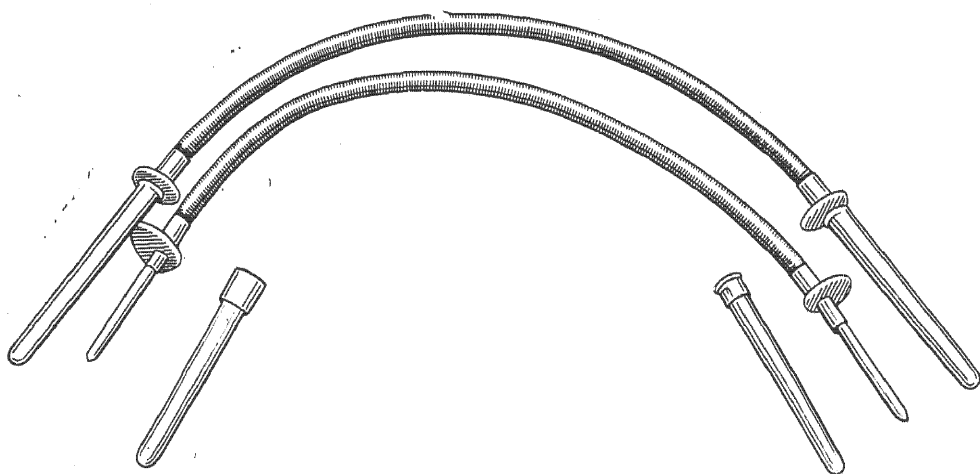


Рис. 246. Детали «Системы для разового пользования» (С-1).



ки с помощью «Системы для растворения разового использования» (СР-1) вводят необходимое количество растворителя.

Система СР-1 (рис. 246) имеет следующие основные узлы: две пластиковые трубки длиной 250 мм и металлические иглы диаметром 2,6 мм с полиэтиленовыми канюлями, четыре полиэтиленовых защитных колпачка.

#### ШПРИЦ-ТЮБИКИ КАК ФОРМА УПАКОВКИ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

Шприц-тубики, содержащие стерильный раствор лекарственного вещества, очень удобны для одноразового использования в полевых условиях и при оказании неотложной помощи. Шприц-тубик (рис. 247) состоит из ампулы 3 из полиэтилена, в которую запрессована игла 2. В иглу вставляют мандрен и герметически закрывают ампулу колпачком 1.

Изготовление шприц-тубиков начинают с формования из гранул полиэтилена при подогреве ампул и колпачков. Затем в ампулу путем обкатки запрессовывают предварительно простерилизованную в автоклаве иглу. Шприц-тубики собирают в кассеты и очищают от загрязнений с помощью ультразвука, после чего обрабатывают их раствором карболовой кислоты. Все дальнейшие операции по сборке проводят в асептических условиях. В иглу вставляют мандрен и сверху на канюлю надевают колпачок.

Шприц-тубики заполняют растворами лекарственных веществ в асептических условиях с помощью дозирующих полуавтоматов, которые находятся в стерильном помещении — боксе. В этом же помещении производят запайку ампул шприц-тубиков. Заполненные раствором лекарственного вещества шприц-тубики вставляют в тубикодержатель и запаивают при температуре 290—300 °С. Одновременно на нижнюю, запаиваемую, часть шприц-тубика наносят тисненную надпись с наименованием лекарственного вещества.

Заполненные шприц-тубики подвергают тиндализации; дважды через сутки нагревают до 60 °С в течение 30 мин. Кроме химического и бактериологического контроля, готовые шприц-тубики проверяют на герметичность под прессом при давлении 6 кг и упаковывают в коробки по 100 шт. При использовании шприц-тубика для инъекций снимают колпачок, вынимают мандрен и вводят лекарство подкожно или внутримышечно.

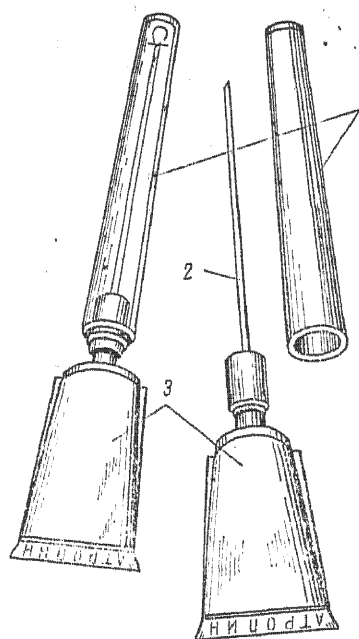


Рис. 247. Шприц-тубик и его детали. Объяснение в тексте.

#### ГЛАВА 52

#### ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ГЛАЗ

Офтальмологические лекарственные формы занимают особое место среди других лекарств в силу специфики их использования и вытекающих из этого особенностей приготовления. Зоной резорбции глаза является роговица — типичный липоидный барьер толщиной около 1 мм. Она хорошо проницаема для жирорастворимых лекарственных ве-

ществ. За липидным барьером расположена водная камера. Ожидаемое действие при применении глазных лекарств заключается в доступности тканей глаза для препарата, в связи с чем необходимо преодоление липидного и водного барьеров.

В офтальмологической практике используются разнообразные лекарственные средства как для создания местного эффекта в диагностических (расширение или сужение зрачка) или терапевтических (инфекционные процессы, болевые состояния, воспалительные процессы и др.) целях, так и для реализации фармакологического эффекта в смежных тканях.

Из лекарственных форм офтальмологи применяют капли, примочки и промывания, мази, а в последнее время — глазные пленки.

#### ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ (GUTTAЕ OPHTHALMICI)

Глазные капли — жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные или масляные растворы, тончайшие суспензии или эмульсии лекарственных веществ, дозируемые каплями.

#### Водные растворы

Поскольку эти растворы предназначены для такого нежного и чувствительного органа, как глаз, да притом еще больной, они должны приготавливаться с соблюдением следующих условий.

**Стерильность.** Глазные капли должны быть стерильными, поскольку конъюнктиву глаза необходимо защищать от инфекции. В норме инфицирование предупреждается лизоцимом, содержащимся в слезной жидкости, который лизирует микроорганизмы, попадающие на конъюнктиву. При глазных заболеваниях слезная жидкость обычно содержит мало лизоцима и конъюнктив глаза оказывается незащищенной от воздействия микроорганизмов. Инфицирование глаза нестерильными каплями может вызвать тяжелые последствия, иногда приводящие к потере зрения.

В момент приготовления глазных капель стерильность их легко достигается стерилизацией и применением асептики. Однако уже при первом применении (открытие склянки) капли обсеменяются микрофлорой. В связи с этим наряду с термической стерилизацией в глазные капли необходимо вводить консерванты для сохранения стерильности как на время хранения, так и при многократном применении.

Выбор способа термической стерилизации глазных капель определяется степенью устойчивости лекарственных веществ в растворах при нагревании. Стерилизация паром производится под давлением при 120 °C в течение 8 мин или при 110 °C в течение 30 мин. Это самый надежный и эффективный способ стерилизации для растворов термостабильных веществ. Менее стойкие вещества стерилизуются текучим паром при 100 °C в течение 30 мин.

Бактериальная фильтрация в асептических условиях через микропористые (диаметр пор 1—2 мкм) стерильные фильтры применяется главным образом в заводских условиях.

Независимо от способа стерилизации глазные капли следует готовить в асептических условиях. Особо важное значение имеет асептическое изготовление глазных капель — растворов термолabile веществ, не подвергающихся стерилизации.

Советскими учеными в качестве консервантов для глазных капель изучены многочисленные вещества. Наиболее эффективны по отношению к патогенному стафилококку, сенной и кишечной палочкам, бактерии сине-зеленого гноя, дрожжам, плесневым и мукорным грибам

следующие антисептики: мертиолат в концентрации до 0,005%, хлорбутанол гидрат—0,5%, бензалконий хлорид—0,01%, цетилпиридиний хлорид—0,01%, фенилртути нитрат (борат, ацетат)—до 0,004%, смесь метилового (2 части) и пропилового (1 часть) эфиров парагидроксibenзойной кислоты (нипагин и нипазол)—до 0,15%<sup>1</sup>, левомецетин—0,2% в сочетании с борной кислотой—2%, а также другие консерванты и их сочетания.

**Изотоничность.** Глазные капли нуждаются в изотонировании по отношению к слезной жидкости (за исключением случаев, когда лекарственные вещества прописаны в высоких концентрациях и кроме растворов колларгола и протаргола). При введении в глаз неизотонических растворов появляются болевые ощущения. К сожалению принцип обязательного изотонирования глазных капель выдерживается не всеми аптеками. Работу их можно значительно облегчить, если глазные капли с концентрацией лекарственных веществ до 3% разрешить готовить на изотоническом растворе натрия хлорида или другом изотоническом растворителе без каких-либо расчетов. Некоторые фармакопей (США) это разрешают.

Желательно, чтобы глазные капли отвечали также требованию изогидрии. По литературным данным болевых ощущений не вызывают растворы с pH 7,3—9,7. Как приемлемую некоторые авторы рассматривают область pH 5,5—11,4, за пределами которой изготовление лекарств нецелесообразно.

**Стабильность.** В глазных каплях должна быть обеспечена устойчивость растворенных лекарственных веществ. Тепловая стерилизация (если она проведена не при оптимальных условиях) и длительное хранение глазных растворов в стеклянной таре ведут к разрушению многих лекарственных веществ (алкалоиды, анестетики и др.) вследствие гидролиза, окисления и т. д.

К стабилизирующим факторам, несомненно, должны быть отнесены: консерванты, вещества, регулирующие pH среды и антиоксиданты. Лекарственные вещества, применяемые в форме глазных капель, можно разделить на три группы в зависимости от pH растворов, соответствующих наибольшей стабильности.

В первую группу входят соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде. Эти вещества рекомендуется стабилизировать борной кислотой в концентрации 1,9—2%. Борная кислота является неэффективным стабилизатором глазных капель—растворов атропина сульфата, поликарпина гидрохлорида, скополамина гидробромида, дикаина и новокаина.

Вторую группу составляют лекарственные вещества, устойчивые в нейтральной или слабокислой среде: соли бензилпенициллина, стрептомицина, левомецетина и др. Для стабилизации таких препаратов могут быть использованы различные буферные смеси, цитрат натрия и т. д.

К третьей группе относятся препараты, устойчивые в щелочной среде: сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий и др. Их можно стабилизировать едким натрием, натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и буферными смесями с щелочными значениями pH.

Для стабилизации глазных капель—растворов малоокисляющихся веществ применяются антиоксиданты, используемые для торможения окисления инъекционных растворов—сульфит и метабисульфит натрия. Например, 30% раствор сульфацил-натрия эффективно стабилизировать метабисульфитом натрия в количестве 0,5%, а 1% раствор

<sup>1</sup> Эта смесь консервантов является официальной по ГФХ.

этилморфина гидрохлорида — этим же антиоксидантом в количестве 0,1%.

**Пролонгирование.** Глазные капли должны обладать максимально продолжительным действием. Продление действия может быть достигнуто повышением вязкости водных растворов. Для этой цели пригодными оказались поливиниловый спирт, метилцеллюлоза и натрийкарбоксиметилцеллюлоза. Эти вещества не затуманивают зрение и в силу хороших адгезионных свойств обеспечивают необходимый контакт с глазом, не раздражая его. Разбавленные растворы ПВС и Na-КМЦ (1,5) и МЦ (0,5%) легко стерилизуются, при хранении в холодильнике остаются прозрачными.

Оптимальной для глазных капель считается вязкость 5—15 сП. Вязкость не должна превышать 40—50 сП, так как в этом случае будет затруднено дозирование.

**Прозрачность.** Глазные капли должны быть совершенно прозрачными и не содержащими никаких взвешенных частиц, способных вызвать механическое травмирование оболочек глаза. Глазные капли должны фильтроваться через лучшие сорта фильтровальной бумаги, причем под фильтр следует подкладывать небольшой комочек длинноволокнистой ваты. При этом важно, чтобы после фильтрования концентрация раствора и его общая масса не уменьшились больше, чем это допускается установленными нормами. Все сказанное о фильтровании малых количеств растворов (см. с. 396) в полной мере и прежде всего относится к глазным каплям. По прописям, часто встречающимся в рецептуре, целесообразно прибегать к помощи внутриаптечных заготовок — концентратов, приготовляемых на установленные сроки, что освобождает от фильтрования малых количеств жидкостей.

**Внутриаптечные заготовки и рецептура.** Исследования, проведенные советскими учеными по выявлению факторов, влияющих на качество глазных капель, позволили аптекам значительно увеличить их внутриаптечные заготовки.

Для глазных капель, содержащих витамины, ВНИИФ разработаны прописи с использованием раствора поливинилового спирта:

Компоненты	Пропись 1	Пропись 2	Пропись 3
Рибофлавин, г	0,002	0,002	0,002
Кислота аскорбиновая, г	0,02	0,02	0,02
Глюкоза, г	0,2	0,2	0,2
ПВС (1,5% раствор), мл	—	10	10
Вода, мл	10	—	—

Капли готовят асептически, изотонируют натрия хлоридом, герметически укупоривают под обкатку и стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин.

Дистиллированная вода должна быть обязательно свежепрокипяченной, тем более что в прописи не имеется антиоксиданта (для аскорбиновой кислоты). Рибофлавин вводится каплями в виде раствора 1:1000 (внутриаптечная заготовка). Рибофлавин играет важную роль в поддержании нормальной зрительной функции глаза.

Разберем несколько прописей, приготовляемых *ex tempore*.

223. Rp. Atropini sulfatis 0,1  
Aethylmorphini hydrochloridi 0,1  
Sol. Acidi borici 1,9% 10,0  
MDS. По 2 капли 2—3 раза в день

В рецептуре 223 подбор и количество компонентов обеспечивают изотоническую концентрацию. В данном случае изотония достигнута за счет борной кислоты.

224. Rp. Novocaini 0,1  
Zinci sulfatis 0,025  
Acidi borici q. s. ut f. sol. isotonica 10,0  
DS. По 2 капли 3 раза в день

В рецептуре 224 предлагается рассчитать необходимое количество борной кислоты для получения изотонического раствора. Расчет проводят по любому из описанных выше способов. Приведенная пропись может варьировать. Так, вместо новокаина может быть прописан ди-каин, вместо раствора борной кислоты «корпусом» капле может быть раствор ртути цианата 1:5000 или 1% раствор резорцина, вместо борной кислоты в прописи могут быть внесены квасцы. В пропись может включаться раствор адреналина гидрохлорида 1:1000. Для ускорения отпуска в аптеках часто заготавливают впрок «корпус» капле: 0,25% раствор цинка сульфата в 2% растворе борной кислоты.

225. Rp. Sol. Argenti nitratis 2% 5,0  
D. in vitro nigro  
S. По 1 капле в каждый глаз новорожденному

Раствор серебра нитрата готовят на свежеполученной прокипяченной воде. Перед отпуском из аптеки обязательно проверяют правильность концентрации. Выдают на руки медицинскому персоналу с обозначением на этикетке «Для новорожденных»<sup>1</sup>.

В глазной практике широко применяются также коллоидные растворы препаратов серебра: колларгола (0,5—2%), протаргола (1—5%), альбаргина (0,5—1%). О растворении протаргола сказано выше. Что касается колларгола и альбаргина, то для растворения их растирают в ступке с водой. Процеживают через комочек ваты, предварительно промытой водой.

**Промышленное производство.** На основании исследований, проведенных в ХНИХФИ и I ММИ, освоен промышленный выпуск ряда прописей глазных капель в тубиках-капельницах со сроком годности до 1 года (табл. 31).

Некоторые нестойкие препараты (например, интермедин, ацетилхолин хлорид), применяемые в форме глазных капель, выпускаются в виде навесок сухого вещества во флаконах и растворяют в стерильной дистиллированной воде (или другом стерильном растворителе) непосредственно перед употреблением.

**Упаковка и хранение глазных капель.** Сосуды, предназначенные для расфасовки глазных капель, пробки и капельницы должны быть чистыми, химически стойкими и отвечать требованиям соответствующих ГОСТов или другой технической документации. Рациональная упаковка глазных капель — одно из важнейших условий, обеспечивающих продление срока их стабильности и, следовательно, годности.

В аптечных условиях для упаковки глазных капель используются флаконы для пенициллина и других антибиотиков с обкаткой резиновой пробки металлической крышечкой. Обычно отпускаемый объем — 10 мл.

В заводских условиях глазные капли отпускались в стеклянных капельницах. В настоящее время отпуск освоен в тубиках-капельницах

<sup>1</sup> Отпуск лечебно-профилактическим учреждениям серебра нитрата (ляписа) для профилактики бленной производится в растворе не более 2% концентрации с обозначением на этикетке «Для новорожденных» (из приказа по Министерству здравоохранения СССР № 523 от 3 июля 1968 г.).

Таблица 31  
Глазные капли, выпускаемые промышленностью

Название капель	Состав	Условия стерилизации, pH
Раствор-сульфацил-натрия 30%	Сульфацил-натрий 300 г Натрия метабисульфит 5 г Вода для инъекций до 1 л	110 °С 7,0—8,0 (30 мин)
Раствор атропина сульфата 1%	Атропина сульфат 10 г Натрия метабисульфит 1 г Вода для инъекций до 1 л	100 °С 3,0—4,0 (30 мин)
Раствор цинка сульфата 0,25%	Цинка сульфат 2,5 г Натрия хлорид 8,6 г Вода для инъекций до 1 л	110 °С 6,5 (30 мин)
Раствор пилокарпина гидрохлорида 2%	Пилокарпина гидрохлорид 20 г Натрийкарбоксиметилцеллюлоза 15 г Вода для инъекций до 1 л	100 °С 4,8—6,0 (30 мин)
Раствор пилокарпина гидрохлорида 1%	Пилокарпина гидрохлорид 10 г Метилцеллюлоза 5 г Нипагин 1 г Вода для инъекций до 1 л	100 °С 3,5—5,5 (30 мин)
Раствор скополамина гидробромида 0,25%	Скополамина гидробромид 2,5 г Метилцеллюлоза 5 г Нипагин 1 г Вода для инъекций до 1 л	100 °С, 4,5—6,5 (30 мин)
Раствор гоматропина гидробромида 0,25%	Гоматропина гидробромид 2,5 г Метилцеллюлоза 5,0 г Нипагин 1 г Вода для инъекций до 1 л	100 °С, 6,5—7,5 (30 мин)

емкостью 1,5 и 2 мл (рис. 248). Отросток тюбика 1 после его заполнения запаивают и закрывают колпачком 2, навинчивающимся на отросток. Внутри колпачка вверху имеется упор (шип) 3. Если одной рукой взять тюбик, а другой повернуть колпачок до упора, то последний прокалывает отросток. После этого колпачок снимают и легким нажатием на корпус тюбика откапывают раствор.

Использование флаконов из химически стойкого стекла или индифферентных высокополимеров и герметичность упаковки позволяют

значительно повысить эффективность этих способов стабилизации, а в некоторых случаях обойтись без добавления каких-либо стабилизаторов. Особенно большие возможности открываются при внедрении тюбиков-капельниц. Совершенно очевидно, что отпуск 10 мл (амбулаторным больным) связан с необоснованной тратой глазных капель, поскольку до полного выздо-

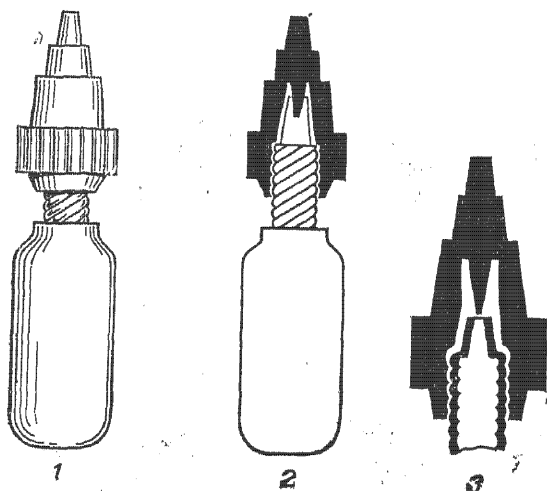


Рис. 248. Тюбик-капельница и ее детали. Объяснение в тексте.

ровления больной обычно расходует не более 3 мл.

Сроки хранения глазных капель устанавливаются Министерством здравоохранения СССР.

### Масляные растворы

Масляные растворы по значению не уступают водным. Они дольше контактируют с роговицей, не выливаются, но в какой-то степени вызывают мутность зрения. Из жировых растворителей резорбция идет медленнее, так что возможно достижение депо-эффекта. Масляные растворы неизотонируются и, не являясь питательной средой для микроорганизмов, не консервируются. Используемые масла должны иметь предельно низкое кислотное число и быть стерильными.

### Суспензии

Основное требование как для водных, так и для масляных суспензий — необходимые размеры частиц. В идеале — это микронизированные препараты. Во многих фармакопеях указывается, что размеры частиц не должны превышать 30 мкм. В связи с возможным кристаллообразованием в процессе хранения готовых глазных капель должен производиться периодический контроль. Часто глазные суспензии стабилизируют повышением вязкости.

### ГЛАЗНЫЕ ПРИМОЧКИ И ПРОМЫВАНИЯ

Глазные примочки и промывания готовят так же, как и глазные капли, — в асептических условиях и при тщательном фильтровании. Если в качестве примочек и промываний прописаны изотонические растворы цинка сульфата или серебра нитрата, то первый изотонируют натрия сульфатом, а второй — натрия нитратом.

226. Rp. Sol. Gramicidini S 2% 2,0  
Sol. Natrii chloridi isotonicae 200,0  
MDS. Для промывания глаз

В асептических условиях вскрывают ампулу с 2% спиртовым раствором грамицидина С и ее содержимое (2 мл) растворяют в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида. Водные растворы грамицидина нестойкие и должны употребляться в течение 1 дня. Более слабые растворы грамицидина применяются как глазная примочка при поражениях капельножидким ОБ.

### ГЛАЗНЫЕ МАЗИ (OCULENTA)

В отличие от дерматологических мазей окуленты наносятся на слизистую с повышенной влажностью (роговица, внутренние структуры конъюнктивального мешка) или попадают в гидрофильную среду (слезная жидкость). В противоположность водным растворам они рассматриваются как депо — лекарственные формы, из которых препараты освобождаются медленно.

К глазным мазям предъявляется требование стерильности. Совершенно очевидно, что если основа или мазь в целом будет загрязнена микрофлорой, она может быть причиной инфицирования конъюнктивы и слезных протоков.

Применение мазевых основ наряду с отсутствием раздражающего действия должно предусматривать их хорошую распределяющую способность и достаточную гидрофильность, обеспечивающую эмульгиро-

вание его слезной жидкостью. Оптимальной для глазных мазей можно считать основу с границей течения  $\tau_0$  от 100 до 500 дин/см<sup>2</sup> и с температурой плавления 32—33 °С (температура роговицы или конъюнктивы). Чаще всего в качестве основ в глазных мазях применяют вазелин сорта «для глазных мазей» и сплав вазелина с ланолином (в разных соотношениях), часто с содержанием небольшого количества воды. Жиры (например, свиное сало), хотя и лучше распределяются по слизистым оболочкам и легче всасываются, в данном случае менее пригодны, так как вызывают раздражение (свободные жирные кислоты). Необходимое всасывание лекарственных веществ обеспечивается добавкой к вазелину ланолина и воды (эмульсия типа В/М). Один вазелин оказывает более локальное действие.

Вазелин и сплавы с ланолином перед употреблением фильтруют в расплавленном состоянии через бумагу в воронке для горячего фильтрования и стерилизуют. Стерилизованную воду примешивают к полуостывшей основе в асептических условиях. Применяют только вазелин сорта «для глазных мазей» (*Vaselinum optimum pro oculis*), поступающий от промышленности. При необходимости в условиях аптеки его получают путем дополнительной очистки обычного вазелина. Вазелин помещают в эмалированную посуду и нагревают до расплавления, после чего прибавляют 2% активированного угля и продолжают нагревание при помешивании, пока температура не достигнет 150 °С. Нагревание при этой температуре продолжают при постоянном помешивании в течение 1 ч, после чего через складчатый бумажный фильтр в воронке для горячего фильтрования (или сушильном шкафу при температуре 90—100 °С) фильтруют вазелин в предварительно простерилизованные банки емкостью 200—250 мл и тщательно укупоривают их. Очищенный таким образом вазелин абсолютно без запаха, слегка желтоватого цвета (*Vaselinum optimum pro oculis*).

В качестве основ в глазных мазях в ряде случаев находят применение и гидрофильные основы. Физиологически индифферентными показали себя метилцеллюлозные основы (наряду с хорошим освобождением лекарственных веществ).

Применение полиэтиленоксида или гликольсодержащих сред не рекомендуется из-за резкого перепада осмотического давления.

Эмульсионные основы типа М/В мало пригодны из-за сильного затуманивания зрения. Считается, что для достижения оптимального эффекта предпочтительнее готовить суспензионные мази. Растворение препаратов в водной фазе эмульсионных основ может вызвать их последующую рекристаллизацию. Кроме того, водосодержащие основы в глазных мазях подлежат стабилизации так же, как и водные растворы.

Глазные мази готовят в небольших стеклянных ступках или, что еще лучше, на матовых стеклянных пластинках с помощью плоских стеклянных пестиков. В последнем случае однородность легко проверить при рассматривании тонкого слоя мази в проходящем свете. Ступки, песты и прочий инвентарь должны быть простерилизованы. Отпускают глазные мази в простерилизованных баночках (обязательно с крышкой) из пластмасс.

Рецептура глазных мазей разнообразна. В основном это двухфазные и более сложные дисперсные системы.

**Ртутная желтая мазь** (глазная мазь) — *Unguentum Hydrargyri oxydi flavi* (*Unguentum ophthalmicum*). Пропись ГФХ содержит 2% желтой окиси ртути; основой является сплав вазелина и ланолина (5+1). Желтую окись ртути тщательно растирают с равным количеством стерильного жидкого парафина, после чего частями примешивают процеженную стерильную, почти остывшую основу. Мазь готовят всегда *ex tempore*, так как окись ртути разлагается под действием све-



та с выделением металлической ртути. Отпускают в светонепроницаемой баночке с крышкой.

**Белая ртутная мазь.** Находит применение в глазной практике для смазывания краев век. Ее также готовят на стерильной основе в асептических условиях.

Приводим примеры экстенпоральных мазей-суспензий.

227. Rp. Norsulfazoli

Bismuthi subnitratis  $\overline{aa}$  0,5

Vaselini optimi pro oculis 10,0

M. f. ung.

DS. При мокнущей экземе кожи век

Мазь по рецепту 227 готовят по правилам приготовления традиционных мазей на стерильном вазелине в асептических условиях.

228. Rp. Atropini sulfatis 0,1

Cocaini hydrochloridi 0,05

Vaselini optimi pro oculis 10,0

M. f. ung.

DS. При иритах

Пример мази-эмульсии без эмульгатора. Вследствие малого количества водной фазы (для растворения солей алкалоидов достаточно 3—4 капля воды) она очень легко распределяется в вазелине.

229. Rp. Cupri citratis 0,3

Ung. Glycerini 10,0

M. f. ung.

DS. При трахоме

Пример мази-суспензии на нежирной основе. Свежеприготовленная глицериновая мазь стерильна сама по себе. Медь цитрат тщательно растирают в нескольких каплях воды, после чего частями примешивают основу.

В рецептуре глазных мазей часто встречаются антибиотики.

#### ВОПРОСЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ГЛАЗ

Широко применяемые в глазной практике капли и мази как лекарственные формы не вполне удовлетворяют офтальмологов. Причинами являются: 1) относительно короткий период терапевтического действия; 2) раздражение, связанное с используемыми основами и частым введением лекарства; 3) неточность дозирования при применении лекарства; 4) возможность развития аллергических реакций на препарат при многократном его применении.

Пролонгирование действия лекарственных веществ в офтальмологии может быть достигнуто повышением вязкости глазных капель. Увеличить вязкость глазных капель можно двумя способами: добавлением высокомолекулярных веществ (ВМС) или заменой дистиллированной воды различными маслами. Однако последний способ часто неприятен для больного, так как масляная пленка, как уже отмечалось, ухудшает зрение.

Добавление ВМС оказалось более приемлемым. Промышленностью выпускаются некоторые прописи глазных капель с добавкой раствора МЦ. Однако офтальмологи не рекомендуют часто использовать МЦ, так как это может задерживать восстановление эпителия роговицы. ПВС нашел применение при лечении язв, ожогов и других заболеваний роговицы. К положительным свойствам его относится совмести-

мость с большинством лекарственных веществ и консервантов, используемых в глазной практике. Вследствие быстрого загустевания раствора ПВС применяют в концентрации не выше 2%.

#### ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЛЕНКИ (ГЛП)

ГЛП — одна из новых дозированных лекарственных форм для глаз.

Приготовление ГЛП осуществляется в асептических условиях и включает три стадии: приготовление основы, введение лекарственных препаратов и формирование глазных пленок.

Приготовление основы — 10% водных растворов соответствующих полимеров. В стеклянную колбу помещают рассчитанное количество дистиллированной воды и полимера и оставляют стоять, периодически перемешивая до получения гомогенного раствора. ПВС растворяют при нагревании до 80 °С. Для получения основ с пластификаторами к раствору полимеров добавляют рассчитанное количество олигоэфира (пластификатор) и тщательно перемешивают.

Введение лекарственных веществ. В полученной основе при перемешивании растворяют препарат и дают отстоять от пузырьков воздуха, замешанных при его растворении.

Формирование ГЛП. Растворы полимера с препаратами выливают ровным слоем на специальную подложку с адгезионным покрытием и сушат при температуре 20—40 °С до достижения остаточной влажности 5—7%. Из полученной полимерной пластины с помощью специального штампа вырезают пленки размером 9×4,5×0,35 мм. При формировании пленок из некоторых основ необходимо предварительно увлажнение пластины для придания ей пластичности. Л. Н. Ерофеева исследовала три предложенные ею основы антибиотиками канамицином и неомицином и противовирусным препаратом флореналем.

Пропись № 1. Канамицин	1,0 г
Полиакриламид (ПАА)	10,0 »
Вода дистиллированная	90,0 мл

В колбе при помещивании получают гомогенный раствор полиакриламида (10%), в котором растворяют прописанное количество канамицина. Перед формированием необходимо увлажнить пластину для придания ей эластичности. Полученные пленки представляют собой маленькие бесцветные твердые пластинки овальной формы.

Пропись № 2. Неомицин	1,0 г
Сополимер ПАА	10,0 »
Олигоэфир	1,5 »
Вода дистиллированная	90,0 мл

Добавленный пластификатор улучшает пластические свойства: ГЛП становятся пластичными, легко сгибаются, не ломаясь. Полученные пленки беловатого цвета, прозрачные.

Пропись № 3. Флореналь	0,1 г
Сополимер ПАА	7,5 »
Олигоэфир	1,5 »
ПВС	2,5 »
Вода дистиллированная	90,0 мл

ПВС растворяют при нагревании до 80 °С. К раствору полимеров добавляют пластификатор, после чего растворяют препарат. Перед формированием требуется увлажнить пластину. Пленки получаются матовые, непрозрачные, желтого цвета.

ГЛП упаковывают в стеклянные флаконы для антибиотиков, закрытые резиновыми пробками с металлическими колпачками под обкатку.

Исследования показали, что ГЛП на всех трех основах обеспечивает терапевтическую концентрацию препаратов в тканях глаза в течение 24 ч. ГЛП стабильны при хранении при комнатной температуре: с антибиотиками — в течение 18 мес с флореналем (в защищенном от света месте) — 12 мес. ГЛП с неомицином и канамицином стерилизуют текущим паром 30 мин и паром под давлением при 120 °С в течение 3 мин. Стерильные пленки сохраняют стабильность в течение 12 мес. Флореналь в ГЛП не выдерживает тепловой стерилизации. Положительные результаты даст метод радиационной стерилизации дозой 2,5 мрад, после чего стабильность сохраняется в течение 4 мес.

Фармакологический комитет Министерства здравоохранения СССР рекомендовал разрешить медицинское применение и выпуск ГЛП также с сульфапиридазином, неомицином, атропина сульфатом, дикаином, пилокарпина хлоридом.

## ГЛАВА 53

### ЛЕКАРСТВА С АНТИБИОТИКАМИ

#### ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИБИОТИКАМИ

Антибиотики являются эффективными лекарственными средствами современной медицины. Однако в силу их качественного разнообразия технология производства лекарственных форм антибиотиков часто бывает специфичной.

К числу особенностей антибиотиков, оказывающих существенное влияние на технологические характеристики лекарственных форм и их биофармацевтическую оценку, относятся: 1) недостаточно высокая стабильность препаратов антибиотиков при хранении, обусловленная особенностями химического строения и, в ряде случаев, недостаточной степенью их очистки; 2) недостаточная кислотоустойчивость ряда антибиотиков, в особенности некоторых пенициллинов; 3) сравнительно короткий период полураспада многих антибиотиков, вызывающих доводить их ежедневный прием до 4—6 раз; 4) взаимодействие антибиотиков со многими вспомогательными веществами; 5) плохая растворимость ряда антибиотиков в воде и недостаточная стабильность водных растворов; 6) термолабильность, исключающая термическую стерилизацию многих антибиотиков; 7) возможность проявления химической или фармакологической несовместимости при неправильном сочетании антибиотиков с другими лекарственными веществами.

Зная перечисленные особенности антибиотиков, избирают соответствующую лекарственную форму и регламентируют ее технологию. Выработанная лекарственная форма должна быть максимально эффективна при минимуме дозировки антибиотика. Стабильность заключенного в лекарственной форме антибиотика должна быть гарантирована как в процессе изготовления этой лекарственной формы и ее хранения, так и в организме больного. Наконец, лекарственная форма должна полностью высвобождать антибиотики в организме со скоростью, зависящей от свойств антибиотика и необходимости достижения заданного уровня его концентрации.

#### Приготовления лекарств с пенициллином

Из современных антибиотиков в лекарствах,готавливаемых ex tempore, чаще всего встречаются пенициллины. Большое разнообразие и специфичность физико-химических свойств препаратов пенициллина

дают основание отдельно рассмотреть технологию лекарств с этим антибиотиком.

**Инъекционные формы.** Современная рецептура пенициллина отличается исключительным разнообразием. Однако наибольшее применение пенициллин находит в виде инъекционных растворов.

В наиболее простых случаях инъекционные растворы пенициллина можно готовить на апиrogenной воде или изотоническом растворе натрия хлорида. Однако пенициллин, введенный в виде таких растворов, очень быстро выводится из организма.

**Формы для внутреннего употребления.** Бензилпенициллин разрушается хлористоводородной кислотой желудка, поэтому при пероральном применении этого препарата пенициллина для создания в крови нужной концентрации требуется приблизительно пятикратное количество его по сравнению с внутримышечным введением.

**Микстуры.** В некоторых случаях, если невозможно произвести инъекцию, детям назначают микстуры с бензилпенициллином с добавлением цитрата натрия в качестве антацидного средства.

**Капсулы.** Внутрь пенициллин может назначаться также в твердых желатиновых капсулах, в которые помещают 100 000 — 200 000 ЕД пенициллина в сочетании с натрием цитратом. В случае применения гелодуратовых капсул добавление цитрата натрия не требуется; капсулы в течение 30—45 мин растворяются в соке поджелудочной железы. В желатиновых капсулах выпускается оксациллин, являющийся полусинтетическим пенициллином.

**Ректальные и вагинальные формы.** В качестве основы обычно используют масло какао и воск. Приготавливают суппозитории выкатыванием или прессованием, так как нагревание применять нельзя. Пенициллин растирают с небольшим количеством молочного сахара и вводят в суппозиторную основу. При хранении в прохладном месте активность готовых суппозиторий может сохраняться 2 мес. Содержание пенициллина в каждом суппозитории 100 000—500 000 ЕД.

Вагинальные шарики приготавливают в сочетании с сульфаниламидами. Содержание пенициллина 2000—3000 ЕД и выше.

**Формы для местного применения.** Растворы. Полоскания для рта и горла, промывания для брюшной, перикардиальной, плевральной полостей и полости суставов, орошения для раневых поверхностей приготавливают на дистиллированной воде или изотоническом растворе натрия хлорида. Применяемые концентрации: от 500 до 5000 ЕД в 1 мл растворителя в зависимости от заболевания.

Бензилпенициллин-натриевую соль в асептических условиях вводят в стерильный раствор хлорида натрия.

**Глазные капли** приготавливаются из бензилпенициллин-натриевой (калиевой) соли в строго асептических условиях. Концентрация капель 20 000—100 000 ЕД/мл. Растворителями служат стерильная дистиллированная вода, изотонический раствор натрия хлорида, растворы атропина, скополамина, морфина, дионина.

**Ушные и носовые капли** приготавливаются в концентрации 10 000—100 000 ЕД/мл. Растворителями являются стерильная дистиллированная вода, изотонический раствор натрия хлорида, а также растворы соответствующих лекарственных веществ.

**Мази.** Для приготовления пенициллиновых мазей в качестве основ, сохраняющих активность пенициллина, чаще всего применяют сплавы вазелина с ланолином.

**Порошки.** Пенициллиновые присыпки используются в медицинской практике для различных целей. Для покрытия поверхности ран или вдувания в полости тела не следует применять соли бензилпенициллина сами по себе, так как они вызывают раздражение. С указан-

ной целью обычно используют его смесь с сульфаниламидами. В порошки с пенициллином часто вводят также эфидрин.

230. Rp. Benzylpenicillini-natrii 200 000 ED

Streptomycin 200 000 ED

Ephedrine hydrochloridi 0,2

Streptocidi —

Sulfadimezini aa 2,0

MDS. Для вдувания в полость носа и рта или втягивания в нос  
каждые 2 ч (при гриппе и остром катаре верхних дыха-  
тельных путей)

Тонкую смесь сульфаниламидов и эфедрина, приготовленную по правилам смешивания сложных порошков, стерилизуют сухим жаром при 150 °C в течение 1 ч, после чего в асептических условиях приме-  
шивают ее к смеси порошков антибиотиков.

## Приложение 1

### Приставки для образования кратных и дольных единиц

Кратность	Наименование приставки	Сокращенное обозначение	Дольность	Наименование приставки	Сокращенное обозначение
$10^{12}$	тера	Т	$10^{-12}$	пико	п
$10^9$	гига	Г	$10^{-9}$	нано	н
$10^6$	мега	М	$10^{-6}$	микро	мк
$10^3$	кило	к	$10^{-3}$	милли	м
$10^2$	гекто	г	$10^{-2}$	санти	с
10	дека	да	$10^{-1}$	деци	д

Например: 1 нм (нанометр) =  $10 \cdot 10^{-9}$  м, 1 мВ (милливольт) =  $1 \cdot 10^{-3}$  В;  
1 кг (килограмм) =  $1 \cdot 10^3$  г; 1 МОм (мегаом) =  $1 \cdot 10^6$  Ом.

## Приложение 2

### Переводные множители для ряда единиц измерения

Метрические и английские единицы измерения	Перевод в единицы системы СИ
1	2

#### Единицы длины

Микрон (мк) Микрометр (мкм) =  $10^{-6}$  м  
Ангстрем (А) 0,1 нанометра (нм) =  $10^{-10}$  м

#### Единицы площади

Квадратный миллиметр (мм<sup>2</sup>)  $1 \cdot 10^{-6}$  м<sup>2</sup>  
» сантиметр (см<sup>2</sup>)  $1 \cdot 10^{-4}$  м<sup>2</sup>  
Квадратный дециметр (дм<sup>2</sup>)  $1 \cdot 10^{-2}$  м<sup>2</sup>

#### Единицы объема

Кубический миллиметр (мм<sup>3</sup>)  $1 \cdot 10^{-9}$  м<sup>3</sup>  
» сантиметр (см<sup>3</sup>)  $1 \cdot 10^{-6}$  м<sup>3</sup>  
» дециметр (дм<sup>3</sup>)  $1 \cdot 10^{-3}$  м<sup>3</sup>  
Микролитр (мкл)  $1,000028 \cdot 10^{-9}$  м<sup>3</sup>  
Миллилитр (мл)  $1,000028 \cdot 10^{-6}$  м<sup>3</sup>  
Сантиметр (сл)  $10,00028 \cdot 10^{-6}$  м<sup>3</sup>  
Литр (л)  $1,000028 \cdot 10^{-3}$  м<sup>3</sup>

#### Единицы массы

Гамма (γ)  $1 \cdot 10^{-9}$  кг (1<sup>9</sup> микрограмм)  
Микрограмм (мкг)  $1 \cdot 10^{-6}$  кг  
Миллиграмм (мг)  $1 \cdot 10^{-3}$  кг  
Грам (г)  $10^{-3}$  кг  
Моль (моль)  $M \cdot 10^{-3}$  кг (M — относительная молекулярная масса)  
Киломоль (кмоль) Мкг  
Миллимоль (ммоль)  $M \cdot 10^{-6}$  кг

#### Единицы времени

Минута (мин) 60 с  
Час (ч) 3600 с  
Сутки 864000 с

#### Единицы частоты

Оборот в секунду (об/с) 1 Гц  
Колебание в секунду 1 Гц  
Оборот в минуту (об/мин) 1/60 Гц (герц)

#### Единицы линейной скорости

1 см/с 0,01 м/с  
1 см/мин  $0,1667 \cdot 10^{-3}$  м/с  
1 м/мин  $0,01667$  м/с  
1 м/ч  $277,8 \cdot 10^{-6}$  м/с

Метрические и английские единицы измерения	Перевод в единицы системы СИ
--	------------------------------

## Единицы угловой скорости

Градус в секунду (°/с)	0,01745329 рад/с
Оборот в секунду (об/с)	6,283185 рад/с
Оборот в минуту (об/мин)	0,1047197 рад/с

## Единицы силы

1 мГ (мгс)	$9,80665 \cdot 10^{-5}$ Н
1 Г	$9,80665 \cdot 10^{-3}$ Н
1 кГ	9,80665 Н
1 дина (дин)	$1 \cdot 10^{-5}$ Н

## Единицы давления

1 ат (техническая атмосфера)	98066,5 Н/м <sup>2</sup>
1 кг/м <sup>2</sup>	9,80665 Н/м <sup>2</sup>
1 мм рт. ст.	133,322 Н/м <sup>2</sup>
1 атм (атмосфера физическая)	101325 Н/м <sup>2</sup>
1 дин/см <sup>2</sup>	0,1 Н/м <sup>2</sup>
1 мкбар	$1 \cdot 10^{-5}$ Н/м <sup>2</sup>
1 бар	$1 \cdot 10^5$ Н/м <sup>2</sup>
1 рз (пьеза) = 1 кн (килоньютон)	$1 \cdot 10^3$ Н/м <sup>2</sup>
1 Ра (паскаль)	1 Н/м <sup>2</sup>

## Единицы работы и энергии

1 эрг (дин·см)	$1 \cdot 10^{-7}$ Дж
1 г·см	$9,80665 \cdot 10^{-5}$ Дж
1 кг·см	9,80665 Дж
1 Вт·С	1 Дж
1 л. с.·ч (лошадиная сила·час)	$2,64780 \cdot 10^6$ Дж
1 кал (межд.)	4,1868 Дж
1 кал (термохимич.)	4,1840 Дж

## Единицы мощности

1 эрг/с	$1 \cdot 10^{-7}$ Вт
1 г·см/с	$9,80665 \cdot 10^{-5}$ Вт
1 л. с. (лошадиная сила)	735,499 Вт

## Единицы динамической вязкости

1 кг (м·с)	1 Н·с/м <sup>2</sup>
1 пз (пуаз)	
1 г/(см·с.)	0,1 Н·с/м <sup>2</sup>
1 дин. с/см <sup>2</sup>	
1 кг. с/м <sup>2</sup>	9,80665 Н·с/м <sup>2</sup>

## Единицы поверхностного натяжения

1 дин/см	
1 эрг/см <sup>2</sup>	$1 \cdot 10^{-2}$ Н/м = $1 \cdot 10^{-3}$ Дж/м <sup>2</sup>
1 кГ/м	9,80665 Н/м = 9,80665 Дж/м <sup>2</sup>
1 Г/см	0,980665 Н/м = 0,980665 Дж/м <sup>2</sup>

## Единицы температуры

$t_c$ °C	$T^\circ = t_c + 273,15$
$T_k$ °K	$t_c = T_k - 273,15$
$t_F$ °F	$t_c = \frac{5}{9} t_F - 32$